

**Ergebnisse adjuvanter Antibiotikatherapie in der
chirurgischen Parodontitisbehandlung:
Klinische und mikrobiologische Nachuntersuchung in einer
parodontologischen Fachzahnarztpraxis**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Dinah Axelrad

aus Bonn

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Pia-Merete Jervøe-Storm
2. Gutachter: Prof. Dr. Helmut Stark

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.11.2015

Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Dr. S. Jepsen

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	8
1.1	Einleitung	8
1.2	Ätiopathogenese der Parodontitis	8
1.3	Mikrobiologische Nachweisverfahren	10
1.3.1	Mikroskopie	10
1.3.2	Kultivierung	10
1.3.3	Immunologische Verfahren	11
1.3.4	Molekularbiologische Nachweismethoden	11
1.3.4.1	DNS-Sonden	12
1.3.4.2	PCR und Real-Time PCR	12
1.4	Parodontopathogene Mikroorganismen	13
1.4.1	Biofilm	13
1.4.2	Marker-Bakterien und ihre Eigenschaften	14
1.5	Auswirkung der mechanischen Wurzeloberflächenreinigung	17
1.5.1	Klinische Effekte	17
1.5.2	Mikrobiologische Effekte	17
1.6	Anwendung adjuvanter Antibiotika in der Parodontitistherapie	18
1.6.1	Indikation	18
1.6.2	Antibiotische Wirkstoffe	19
1.6.3	Anwendung in der nicht-chirurgischen Therapie	21
1.6.4	Anwendung in der chirurgischen Therapie	21
1.7	Ziel und Fragestellung der Studie	22
2.	Material und Methode	23
2.1	Patientenstamm	23
2.2	Einschlusskriterien	23
2.3	Untersuchungszeitraum	24
2.4	Klinische Untersuchungsparameter	24
2.5	Mikrobiologische Probeentnahme	25
2.6	Antibiotika	25
2.7	Verlauf der Studie	25

2.7.1	Parodontitistherapie	25
2.7.1.1	Initiale Therapie	25
2.7.1.2	Chirurgische Therapie	26
2.7.1.3	Unterstützende Parodontitistherapie (UPT)	27
2.7.2	Mikrobiologische Probeentnahme	27
2.7.3	Antibiotikagabe	27
2.8	Statistisches Analyseverfahren	28
3.	Ergebnisse	29
3.1	Demographische und klinische Patientencharakteristika	29
3.2	Klinische Ergebnisse	31
3.2.1	Ergebnisse mit und ohne adjuvante Antibiotikatherapie	31
3.2.2	Ergebnisse der Antibiotikatherapie nach Van Winkelhoff und die „anderer Antibiotika“	35
3.2.3	Ergebnisse von Rauchern und Nichtrauchern	39
3.2.4	Liniendiagramme zur Darstellung der Ergebnisse im Therapieverlauf	43
3.3	Mikrobiologische Ergebnisse	45
4.	Diskussion	48
5.	Zusammenfassung	58
6.	Literaturverzeichnis	59
7.	Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

A.a.	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AAP	Amerikanische Akademie für Parodontologie
AG	Antigen
AK	Antikörper
AL	Attachmentloss (Attachmentverlust)
AP	Alle Patienten
API	Approximalraum- Plaqueindex
AT	antiinfektiöse Therapie
bl	baseline (Basisbefund)
BOP	Bleeding on Probing (Blutung bei Sondierung)
DH	Dentalhygienikerin
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMD	Emdogain
GTR	gesteuerte Geweberegeneration
NR	Nichtraucher
PCR	Polymerase Kettenreaktion
P.g.	Porphyromonas gingivalis
P.i.	Prevotella intermedia
post	postoperativ
pre	präoperativ
RNS	Ribonukleinsäure
rRNS	ribosomale Ribonukleinsäure
SBI	Sulkus-Blutungs-Index
SD	Standardabweichung
SRP	Scaling and Root Planing
ST	Sondierungstiefe
T.d.	Treponema denticola
T.f.	Tannerella forsythia
UPT	Unterstützende Parodontitistherapie
ZMF	Zahnmedizinische Fachangestellte

1. Einleitung

1.1 Einleitung

Trotz des großen Erfolges präventiver Maßnahmen bleibt die Parodontitis eine der am weitesten verbreiteten Erkrankungen des Menschen (Kassebaum et al., 2014; Tonetti et al., 2015). Die vierte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV) stellte fest, dass sowohl ihre Prävalenz als auch der Schweregrad in den letzten Jahren anstiegen (Micheelis und Schiffner, 2006). Eine Ursache dafür ist die demographische Entwicklung in Deutschland mit einer höheren Lebenserwartung der Bevölkerung. Dabei resultiert die steigende Prävalenz aus dem im Alter steigenden Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken.

Eine weitere Ursache ist der deutliche Kariesrückgang in Deutschland. Da bei Erwachsenen und Senioren weniger Zähne verloren gehen, steigt gleichzeitig ihr Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken.

Mit zunehmender Schwere der Erkrankung ist vielfach kein befriedigendes Therapieergebnis durch die nicht chirurgische Parodontitisbehandlung zu erzielen. Damit ist womöglich eine steigende Notwendigkeit der adjuvanten Antibiotikatherapie und parodontalchirurgischer Maßnahmen verbunden (Haffajee et al., 2003; Heitz-Mayfield et al., 2002).

Wissenschaftliche Studien, die den Einsatz adjuvanter Antibiotika in der Parodontitischirurgie untersuchen, sind rar und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Ein einheitliches Protokoll für die adjuvante Antibiotikatherapie lässt sich den Daten nicht entnehmen (Herrera et al., 2008). Um einer Überbehandlung mit Antibiotika vorzubeugen, wäre eine klare Richtlinie wünschenswert.

1.2 Ätiopathogenese der Parodontitis

Die Parodontitis ist eine durch subgingivalen Biofilm verursachte entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates mit progressivem Attachment- und Knochenverlust. An der Pathogenese sind bestimmte Mikroorganismen beteiligt, die sich auf der Zahn- und Wurzeloberfläche ansiedeln (Socransky und Haffajee, 2002).

Im subgingivalen Bereich sind ca. 500 unterschiedliche Bakterienarten vorhanden, von denen wenige als parodontopathogen angesehen werden (Moore und Moore, 1994). Lange wurde darüber diskutiert, ob die quantitative Zunahme der Bakterienzahl (unspezifische Plaquehypothese) entscheidend für das Ausmaß der parodontalen

Destruktion ist. Diese Vermutung entstand aus der Beobachtung, dass bei einer Gingivitis das Vorliegen klinischer Entzündungszeichen deutlich mit der Menge an Plaque korreliert. Im Gegensatz hierzu basiert die spezifische Plaquehypothese auf der Erkenntnis, dass für die Entstehung der Parodontitis nicht alleine die Menge, sondern die Zusammensetzung der Plaque entscheidend ist (Marsh und Martin, 2003).

Bestimmte Mikroorganismen sind besonders häufig bei parodontalen Läsionen nachweisbar. Bakterien wie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Prevotella intermedia* werden mit progredientem Alveolarknochenverlust assoziiert (Chaves et al., 2000; Ezzo und Cutler, 2003). Ihre Anwesenheit führt jedoch nicht zwangsläufig bei jedem Individuum zu einer parodontalen Erkrankung.

Nach Page und Kornman (1997) kommt es durch die immunentzündliche Reaktion des Wirtsorganismus auf den mikrobiellen Angriff zur Krankheitsentstehung. Dabei wirken sowohl Wirtsfaktoren wie genetische oder erworbene, als auch exogene Risikofaktoren prädisponierend. Stress oder Nikotinabusus haben eine immunmodifizierende Wirkung und begünstigen die Progression der Erkrankung. Das Resultat dieser komplexen, multifaktoriellen Wechselwirkung sind die klinischen Zeichen der parodontalen Destruktion.

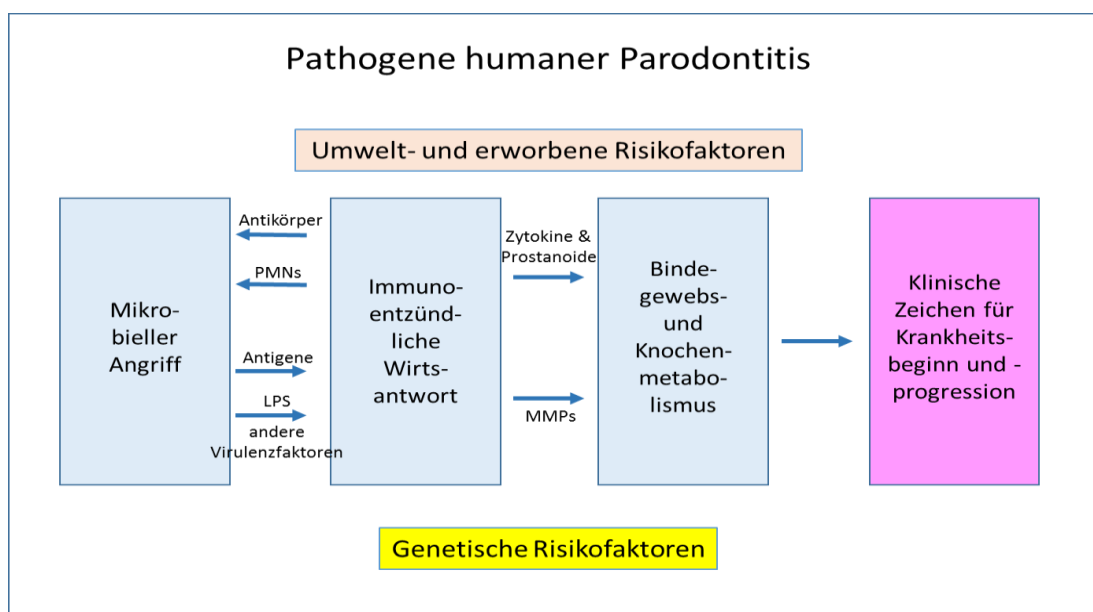


Abb. 1: Schema zur Darstellung der komplexen Wechselwirkung aus bakteriellem Angriff und Immunreaktion des Wirtes unter dem Einfluss genetischer sowie erworbener und exogener Risikofaktoren in der Pathogenese der Parodontitis (modifiziert nach Page und Kornman, 1997)

1.3 Mikrobiologische Nachweisverfahren

Zur Detektion von Mikroorganismen, die häufig mit dem Auftreten parodontaler Erkrankung assoziiert sind, gibt es verschiedene Nachweismethoden:

- Mikroskopie
 - Phasenkontrastmikroskopie
 - Dunkelfeldmikroskopie
- Kultivierung
- Immunologische Verfahren
- Molekularbiologische Nachweismethoden
 - DNS-Sonden
- Polymerase Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) und Real-Time PCR

1.3.1 Mikroskopie

Die Phasenkontrast- und Dunkelfeldverfahren sind Formen der Lichtmikroskopie. Beide Verfahren ermöglichen die Darstellung kontrastarmer Bakterien, ohne vorherige Färbung des Präparates. Objekte werden hell vor dunklem Hintergrund abgebildet.

Die Mikroskopietechniken können in praxi durchgeführt werden. Sie ermöglichen jedoch lediglich eine Differenzierung entsprechend der Morphologie. Es lassen sich Kokken, gerade oder gebogene, unbewegliche und bewegliche Stäbchen, Spirochäten und Filamente unterscheiden. Der Befund erlaubt Rückschlüsse auf die Aktivität der untersuchten parodontalen Tasche. Während in der Plaqueprobe einer inaktiven Tasche Kokken und unbewegliche Stäbchen überwiegen, dominieren in einer aktiven Tasche bewegliche Stäbchen und Spirochäten. Eine Aussage über die Bakterienspezies oder Pathogenität ist mittels Mikroskopie nicht möglich. Somit eignet sie sich nicht als diagnostisches Verfahren zur Einschätzung der Notwendigkeit einer adjuvanten Antibiose in der Parodontitistherapie (Eickholz et al., 2008).

1.3.2 Kultivierung

Die Kultivierung auf Nährmedien bzw. -böden war lange Zeit die einzige Möglichkeit, Bakterien aus Plaqueproben zu identifizieren. Das Verfahren erfordert eine Probe lebender und teilungsfähiger Mikroorganismen. Da es sich bei parodontopathogenen

Mikroorganismen hauptsächlich um Anaerobier handelt, ist besondere Sorgfalt bei der Entnahme geboten, um eine Kontamination mit Sauerstoff zu vermeiden. Die Kultivierung der Bakterien erfolgt auf Selektivnährböden. Diese begünstigen das Wachstum der zu untersuchenden Mikroorganismen, und hemmen die Entwicklung anderer Bakterien (sog. Kontaminanten). Anhand der Morphologie einer jeweiligen Kultur werden parodontopathogene Bakterien gezählt und durch weitere biochemische Tests identifiziert (Eickholz et al., 2008; Rolle und Mayr, 2006).

Die Kultivierung ist sehr arbeits- und zeitintensiv, sodass bis zur endgültigen Auswertung mehrere Wochen vergehen können. Hinzu kommt, dass viele Bakterien wie z. B. Spirochäten nur bedingt kultivierbar sind. Der große Vorteil der Kultivierung ist, dass eine Resistenzbestimmung der Mikroorganismen gegen Antibiotika durch sie möglich ist (Stelzel, 2003).

1.3.3 Immunologische Verfahren

Bei immunologischen Verfahren wird einer Substanz, die das nachzuweisende Antigen beinhaltet, ein mono- oder polyklonaler Antikörper hinzugegeben. Der spezifische Antikörper bindet an die spezifische Antigenstruktur des gesuchten Bakteriums. Der entstehende Antigen-Antikörper-Komplex (AG-AK-Komplex) kann durch Koppelung von Farbstoffen sichtbar und quantifizierbar gemacht werden. Bei der direkten Immunfluoreszenz wird der Antikörper mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert. Bei der indirekten Immunfluoreszenz wird ein weiterer Antikörper (sog. Zweitantikörper) eingesetzt, der gegen den spezifischen Antikörper gerichtet ist. Dieser ist an ein Enzym gekoppelt, welches bei Reaktion mit seinem Substrat die Freisetzung eines sichtbaren Farbstoffes auslöst. Die AG-AK-Komplexe sind im Fluoreszenzmikroskop sichtbar (Eickholz et al., 2008; Suerbaum et al., 2012).

1.3.4 Molekularbiologische Nachweismethoden

Für diese Nachweismethoden werden keine lebenden Mikroorganismen benötigt. Somit entfällt die oben beschriebene Problematik bei Entnahme und Transport. Eine Einschränkung besteht jedoch darin, dass anders als beispielsweise bei der Kultivierung keine neuen Pathogene detektiert werden können. Nur bereits bekannte

Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Abschnitte können ermittelt werden (Socransky und Haffajee, 2005).

1.3.4.1 DNS-Sonden

Für den Nachweis von Bakterien mittels DNS-Sonden wird DNS als Träger der Erbsubstanz durch Lyse der Zellen freigesetzt. Charakteristische Basensequenzen dienen zur Erkennung der gesuchten Bakterienart. Zum Nachweis des gesuchten Bakteriums werden hierzu komplementäre, enzymatisch markierte DNS-Sonden (einzelnsträngige DNS) eingesetzt. Die Hybridisierung mit dem entsprechenden Genabschnitt ist durch Fluoreszenzfarbstoffe (sog. Fluorochrome) im Mikroskop sichtbar. Da inzwischen verschiedene Fluorochrome existieren, die durch unterschiedliche Wellenlängen des Lichts angeregt werden, können sie simultan eingesetzt werden. Das ermöglicht die Detektion verschiedener Bakterien in einem Untersuchungszyklus (Murken et al., 2006).

Es kommen zurzeit überwiegend Oligonukleotidsonden (10-35 Nukleotide der ribosomalen Ribonukleinsäure (rRNS) oder DNS) zum Einsatz. Durch ihre geringe Länge neigen sie weniger zu Kreuzreaktionen mit anderen Spezies, die gleiche DNS-Abschnitte aufweisen als Sonden mit längeren Nukleotidsequenzen. Dadurch wird eine erhöhte Sensitivität des Tests ermöglicht. Die Nachweisgrenze der verschiedenen Tests liegt meist bei 10^3 Kopien (Haffajee und Socransky, 2005).

1.3.4.2 PCR und Real-Time PCR

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist ein Verfahren zur Amplifizierung eines gesuchten DNS-Abschnittes. Sie vereinfacht das eigentliche Nachweisverfahren, und macht es in Fällen, in denen nur eine geringe Menge der gesuchten DNS vorliegt, erst möglich. Ein Vermehrungszyklus besteht aus drei Abschnitten. Zunächst werden die beiden Stränge der zu amplifizierenden DNS durch Erhitzen in zwei Einzelstränge getrennt. Nach Absenken der Temperatur lagern sich Oligonukleotidprimer an die Enden des zu amplifizierenden DNS-Abschnittes an. Durch Zugabe der DNS-Polymerase werden die Ursprungsstränge kopiert. Dieser Amplifikationszyklus wird mehrfach in vollautomatischen Geräten wiederholt.

Der Nachweis des gesuchten Amplifikationsproduktes erfolgt nach Abschluss der PCR-Zyklen. Dieses wird mittels Gelelektrophorese aufgetrennt und durch einen DNS-bindenden Farbstoff sichtbar gemacht (Buddecke, 2002).

Es werden verschiedene Nachweisverfahren für parodontopathogene Bakterien für die zahnärztliche Praxis angeboten. Bei vielen Verfahren kommen DNS-Sonden zum Einsatz, teilweise mit PCR kombiniert (z.B. der in dieser Studie angewandte Test namens micro-IDent, der Firma Hain Lifescience GmbH, Nehren). Diese Tests basieren auf der Endproduktanalyse nach abgeschlossener PCR. Da die Amplifikation mittels PCR jedoch nicht in allen Abschnitten exponentiell verläuft, ist dabei keine quantitative Aussage möglich. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der hohen Sensitivität und Spezifität und in der einfachen und kostengünstigen Durchführbarkeit (Eick und Pfister, 2002). Es ist geeignet mikrobiologische Analysen zur individuellen Diagnostik, Therapieplanung und -kontrolle durchzuführen (Eick et al., 2011).

Eine genaue Quantifizierung des Amplifikationsproduktes erlaubt die Real-Time PCR. Sie ermöglicht eine Messung nach jedem Zyklus. Dabei wird der Primer direkt durch eine Sonde mit dem Farbstoff Fluorophor markiert und das fluoreszierende Licht durch einen Detektor ermittelt. Dafür werden spezielle Apparaturen benötigt, eine anschließende Quantifizierung durch Elektrophorese entfällt.

Die Real-Time PCR verfügt darüber hinaus über eine höhere Spezifität als die Standard-PCR (Saunders und Lee, 2013).

Die Real-Time PCR ermöglicht den Nachweis der Markerbakterien sowie der Gesamtbakterienzahl mit einer höheren Spezifität und Sensitivität, als die bakterielle Kultivierung (Jervøe-Storm et al., 2005).

1.4 Parodontopathogene Mikroorganismen

1.4.1 Biofilm

Der Biofilm besitzt besondere Eigenschaften, die durch seine komplexe dreidimensionale Struktur entstehen. Eine Gemeinschaft von Mikroorganismen ist eingebettet in eine extrazelluläre Matrix (Glykokalix), welche an feste Oberflächen bindet. Der Biofilm ermöglicht planktonischen Mikroorganismen das Anheften und Wachsen an Oberflächen. Er bietet besonderen Schutz vor äußeren Umwelteinflüssen, Abwehrmechanismen des Wirtsorganismus, oder toxischen Substanzen wie Antibiotika oder antimikrobiellen Wirkstoffen (Marsh und Martin, 2003). Die Glykokalix als dicke, hydratisierte und geladene Schicht hemmt den Zugang antimikrobieller Stoffe (Mah und O'Toole, 2001). Es wird geschätzt, dass die Antibiotikaresistenz der Bakterien im Biofilm um bis zu 1000-1500-fach höher ist,

als bei planktonischen Bakterien (Costerton, 1999). Diese erhöhte Resistenz basiert auf der Struktur des Biofilms, aber auch auf einer veränderten Genexpression im Vergleich zu planktonischen Kulturen. So kann die Anheftung Gene induzieren oder reprimieren, die den Phänotyp der Zellen den äußeren Einflüssen anpassen (Fournier et al., 2014). Dies wird durch bakterielle Kommunikation ermöglicht (Quorum sensing). Dabei lösen Signalmoleküle einen genetischen Regulationsprozess aus (Waters und Bassler, 2005).

Die enge topographische Beziehung von Bakterien innerhalb des Biofilms ermöglicht auch den direkten Austausch genetischer Informationen, sowohl innerhalb einer Spezies, als auch zwischen denselben. Dieser sogenannte horizontale Gentransfer dient ebenfalls der Anpassung an veränderte Bedingungen. Dabei können u.a. Antibiotikaresistenzgene ausgetauscht werden (López et al., 2006).

1.4.2 Marker-Bakterien und ihre Eigenschaften

Die Entwicklung des dentalen Biofilms resultiert aus einem Zusammenspiel einer sehr heterogenen Gemeinschaft von Organismen. Es konnten mehr als 700 Spezies in der menschlichen Mundhöhle identifiziert werden. Ca. 500 davon können den subgingivalen Bereich besiedeln. Ein Individuum weist etwa 100-200 Bakterienspezies auf (Paster et al., 2006). Im subgingivalen Biofilm an parodontal erkrankten Stellen liegen bestimmte Spezies in hoher Konzentration vor. Diese werden als Parodontopathogene bezeichnet. Zu dieser Gruppe gehören die gramnegativen Bakterien *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* und *Prevotella intermedia* (Ezzo und Cutler, 2003; Holt und Ebersole, 2005).

Nach der Auswertung von über 13.000 subgingivalen Plaqueproben entwickelten Socransky et al. (1998) die sogenannte Komplextheorie. Sie betrachtet die parodontopathogenen Mikroorganismen nicht als individuelle Pathogene, sondern fasst sie in Komplexen zusammen. Die Beziehung zwischen den verschiedenen Komplexen wird im Pyramidendiagramm veranschaulicht. Die Basis der Pyramide bilden die Erstbesiedler. Sie exprimieren Rezeptoren zur Bindung an Pellikel des Wirtes. In der frühen Phase der Plaquebildung siedeln sie sich an der Zahnoberfläche an. Die Bakterien des orangenen Komplexes vermehren sich im weiteren Verlauf der Plaquebildung, und vermitteln zwischen den Erstbesiedlern und dem Roten Komplex. Zum Roten Komplex gehören *P. gingivalis*, *T. forsythia* und *T. denticola*. Sie sind stark mit parodontaler Destruktion

assoziiert. Ihre Prävalenz ist an Stellen fortschreitender Erkrankung erhöht (Ezzo und Cutler, 2003; Holt und Ebersole, 2005; Socransky und Haffajee, 2005).

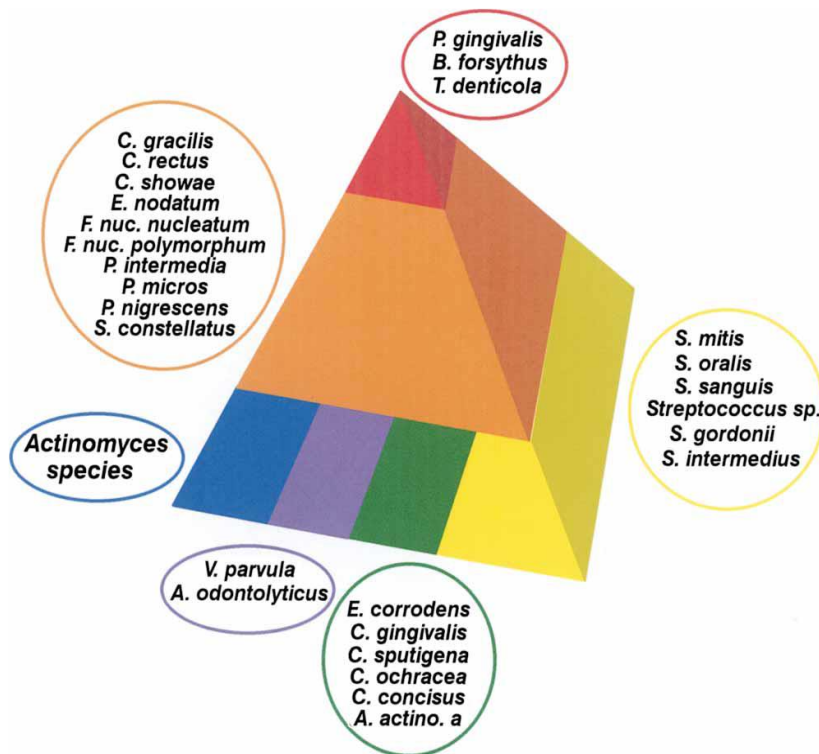


Abb. 2: Pyramidendiagramm über das Zusammenspiel subgingivaler Bakterienspezies. Die Bakterien des orangenen Komplexes vermitteln zwischen den Erstbesiedlern, die die Pyramidenbasis darstellen, und den Bakterien des roten Komplexes, deren Prävalenz bei fortschreitender Erkrankung erhöht ist (Socransky et al., 1998). (Änderung in der Nomenklatur: *B. forsythus* wird in der aktuellen Literatur als *Tannerella forsythia* bezeichnet)

Zwischen *P. gingivalis* und *T. denticola* scheint es eine wechselseitige Abhängigkeitsbeziehung zu geben. Im Biofilm sind sie topographisch eng miteinander verbunden (Simonson et al., 1992). Die Koaggregation der beiden Mikroorganismen ist insbesondere in späteren Stadien der Parodontitis festgestellt worden. Aufgrund dieser Beobachtung vermuten Holt und Ebersole in ihrem Review aus dem Jahr 2005, dass die Koaggregation den Transport von *P. gingivalis* in tiefere Bereiche der parodontalen Tasche ermöglicht.

Die Anwesenheit von *P. gingivalis* und *T. denticola* geht mit den klinischen Zeichen parodontaler Destruktion einher. Ihre Persistenz nach Parodontitistherapie korreliert mit dem Voranschreiten der Erkrankung (Byrne et al., 2009; Chaves et al., 2000).

Gmür et al. (1989) untersuchten den Zusammenhang zwischen *P. gingivalis* und *T. forsythia*. *P. gingivalis* konnte ohne die Anwesenheit von *T. forsythia* nicht detektiert werden. Eine starke Assoziation von *T. forsythia* mit hohen Sondierungstiefen (Haffajee und Socransky, 2005) und Blutung bei Sondierung (Suda et al., 2004) wurde festgestellt. Verschiedene Studien zeigen, dass die Anwesenheit von *T. forsythia* in subgingivalen Plaqueproben mit einer erhöhten Parodontitisprävalenz einhergeht (Haffajee et al., 1998; Ximénez-Fyvie et al., 2000).

A. actinomycetemcomitans wird assoziiert mit der lokalisiert aggressiven Parodontitis (Zambon, 1985). Das Bakterium kann sich in der frühen Phase der Infektion über Adhäsine an Hart- und Weichgewebe binden (Rudney et al., 2005). Dabei entzieht es sich der Immunabwehr des Wirtes (Shenker et al., 1994) und penetriert das Weichgewebe (Lepine et al. 1998). Verschiedene Studien zeigen, dass die Elimination von *A. actinomycetemcomitans* zu einer Remission der Parodontitis führt (Cortelli, 2009; Takamatsu et al., 1999).

Eine Vielzahl der Studien beschäftigt sich mit den Virulenzfaktoren von *P. gingivalis*. Zur Ausbildung seiner krankheitserzeugenden Eigenschaften tritt *P. gingivalis* mit Hilfe seiner Fimbrien und Oberflächenadhäsinen, die sich auf der äußeren Membran befinden, mit dem Wirtsorganismus in Kontakt. Diese sind in der Lage, an Epithelzellen, Fibroblasten, extrazelluläre Matrix und Hämoglobin zu binden (Amano et al., 1995; Amano, 2003; Kontani et al., 1996; Marques-San Miguel et al., 2003). Durch die Schädigung des Epithels können proteolytische Enzyme (Proteasen, Kollagenasen, Hydrolasen) und zytotoxische Stoffwechselprodukte (sog. Endo- und Exotoxine) penetrieren, und die Wirtszelle weiter schädigen. Die Oberflächenmoleküle von *P. gingivalis* ermöglichen auch die Interaktion mit anderen Spezies im Biofilm (Holt und Ebersole, 2005).

P. gingivalis besitzt die höchste Virulenz der parodontopathogenen Bakterien (Marsh und Martin, 2003). Es produziert Proteasen, die die Wirtsabwehr hemmen und Kollagen abbauen (Holt et al., 1999). Das Wachstum von *P. gingivalis* in der subgingivalen Plaque ist ein entscheidender Faktor für die Entstehung der Erkrankung (Davey und Costerton, 2006).

1.5 Auswirkung der mechanischen Wurzeloberflächenreinigung

Die Standardtherapie der Parodontitis besteht aus der mechanischen Reinigung und Glättung der Wurzeloberfläche zur Reduktion der Bakterienzahl. Dieses unspezifische Verfahren hat sich bewährt (Hill et al., 1981; Kaldahl et al., 1993; Kaldahl et al., 1996; Ramfjord et al., 1987).

Für die Reinigung der Wurzeloberfläche stehen verschiedene Therapiemittel zu Verfügung:

- Handinstrumente
- Ultraschallscaler
- Schallinstrumente
- Laser

Eine Vielzahl klinischer Studien und Reviews vergleicht die Effektivität der oben genannten Therapieinstrumente. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass in Bezug auf die klinischen Parameter kein Unterschied zwischen den Instrumenten besteht (Petersilka et al., 2002; Tunkel et al., 2002; Jepsen et al., 2011).

1.5.1 Klinische Effekte

Folgende klinische Veränderungen sind als Hauptmerkmale bei erfolgreicher Parodontistherapie zu erwarten:

- Reduktion der Sondierungstiefe
- Gewinn klinischen Attachments
- Reduktion des BOP

Sie sind häufig verwendete Parameter zur Beurteilung und Beobachtung der parodontalen Erkrankung (Heitz-Mayfield et al., 2002).

1.5.2 Mikrobiologische Effekte

Die mechanische Reinigung der Wurzeloberfläche bewirkt eine Desintegration des Biofilms. Dadurch wird die Anzahl parodontopathogener Bakterien reduziert (Petersilka et al., 2002) und die Wirkung einer Antibiotikatherapie verbessert (Herrera et al., 2008). Die Zusammensetzung der Mikroflora verändert sich infolge der Therapie. Nach Entfernung des bakteriellen Biofilms besiedelt ein Teil der überwiegend nicht pathogenen Erstbesiedler den subgingivalen Bereich und inhibiert die Rekolonisation durch parodontopathogene Mikroorganismen (Petersilka et al., 2002).

Eine kleine Anzahl an Patienten spricht jedoch nicht ausreichend auf die Therapie an. Eine häufige Ursache ist die mangelnde Reduktion der Parodontopathogene. Daher ist in einigen Fällen die adjuvante Gabe systemischer Antibiotika indiziert (Winkel et al., 2001).

1.6 Anwendung adjuvanter Antibiotika in der Parodontitistherapie

1.6.1 Indikation

Aus dem Modell von Page und Kornmann (1997) geht hervor, dass der bakterielle Angriff eine wesentliche Ursache der entzündlichen Erkrankung des Zahnhalteapparates ist. Daher finden in der Parodontitistherapie Antibiotika Einsatz zur Reduktion der Bakterienzahl (Guerrero et al., 2005). Die Antibiose sollte als Adjuvans zum SRP eingesetzt werden (Herrera et al., 2008; Slots und Jorgensen, 2000). Die Antibiotikagabe als alleinige therapeutische Maßnahme zeigt meist nur eine geringe Wirkung (Berglundh et al., 1998; Eick et al., 2004; Haffajee et al., 2003).

Die Gabe von Antibiotika kann zu systemischen Nebenwirkungen, Veränderungen der physiologischen Bakterienflora und bakteriellen Resistenzen führen. Deshalb erfolgt ihre Anwendung restriktiv und ist auf bestimmte Indikationen beschränkt (Herrera et al., 2008; Seymour und Hogg, 2008). Flemming et al. zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 1998, dass die systemische Gabe von Amoxicillin und Metronidazol im Anschluss an das Scaling and Root planing nur bei denjenigen Patienten einen klinischen Vorteil bringt, die positiv auf *A. actinomycetemcomitans* getestet wurden. Eine Studie von Winkel et al. (2001) kam zu dem Schluss, dass der Einsatz adjuvanter Antibiotikatherapie nur bei Patienten einen positiven Effekt zeigt, bei denen *P. gingivalis* nachgewiesen wurde. Van Winkelhoff und Winkel schlussfolgern daher, dass die mikrobiologische Diagnostik ein wichtiges diagnostisches Verfahren ist, um eine Überbehandlung mit Antibiotika zu vermeiden (van Winkelhoff und Winkel, 2005).

Eine Vielzahl wissenschaftlicher Studien kommt zu dem Ergebnis, dass der Einsatz adjuvanter Antibiose in der Parodontitistherapie einen Nutzen bringen kann (Feres et al., 2002; Haffajee et al., 2003; Herrera et al., 2002; Herrera et al., 2012). Ein Regime zum Einsatz von Antibiotika konnte aus den Daten nicht entnommen werden (Herrera et al., 2002; Haffajee et al., 2003; Mombelli et al., 2011). Daher gibt es keine internationale Richtlinie zu Dosierung und Einnahmedauer.

Aufgrund des fehlenden Protokolls legt diese Arbeit die wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) zur Anwendung von Antibiotika in der Parodontitistherapie (Beikler et al., 2003) zugrunde. Es werden folgende Indikationen zur adjuvanten Antibiose empfohlen, die sich auf die Stellungnahme der American Academy of Periodontology (AAP) aus dem Jahr 2004 beziehen:

- Aggressive Parodontitis
- Schwere chronische Parodontitis
- Therapierefraktäre Parodontitis
- Parodontaler Abszess mit Ausbreitungstendenz in benachbarte Logen, Fieber und/oder Lymphadenopathie
- Nekrotisierende ulzerierende Gingivitis oder Parodontitis mit ausgeprägter Allgemeinsymptomatik
- Moderate bis schwere Parodontitis bei systemischen Erkrankungen oder Zuständen, die das Immunsystem beeinträchtigen

1.6.2 Antibiotische Wirkstoffe

Für den therapeutischen Nutzen der adjuvanten Antibiotikatherapie ist es wichtig, dass das verschriebene Antibiotikum eine antimikrobielle Wirkung gegen alle vorhandenen Parodontopathogene aufweist. Da die Parodontitis eine bakterielle Mischinfektion ist, kann die Kombination zweier verschiedener Wirkstoffe nötig sein, um das gesamte Bakterienspektrum abzudecken (Heitz-Mayfield, 2009). Gängige Kombinationstherapien sind Amoxicillin und Metronidazol und Ciprofloxacin und Metronidazol (Eickholz et al., 2005; Van Winkelhoff und Winkel, 2009).

Tabelle 1 zeigt die von der DGZMK empfohlenen Antibiotika mit ihren Wirkspektren und einer Dosierungsempfehlung.

Tab. 1: Antibiotikakonzentration im Sulkusfluid bei systemischer Einnahme. Ausgedrückt in Vielfachen der in vitro minimalen Hemmkonzentration: +: 101-fach, ++: 102-fach, * von Einzelwerten abgeleitet

(Aktuelle wissenschaftliche Stellungnahme DGZMK, 2015)

	<i>A.a.</i>	<i>P.g.</i>	<i>P.i.</i>	<i>T.f.</i>	Dosierung
Amoxicillin	+	++		+	3x500 mg/die, 14 d
Metronidazol		+	+	++	3x400 mg/die, 7 d
Ciprofloxacin	+				2x250 mg/die, 10 d
Doxycyclin				+	1x200 mg/die, 1 d, 1x100 mg/die, 18 d
Tetrazyklin	+	+		+	4 x 250 mg/die, 21 d
Clindamycin				++	4x300 mg/die, 7 d
Metronidazol & Amoxicillin	+	++	+	++	3x400 mg/die, 7 d 3x500 mg/die, 7 d
Metronidazol & Ciproflaxacin	+	+	+	++	2x500 mg/die, 7 d 2x250 mg/die, 7 d

1.6.3 Anwendung in der nicht-chirurgischen Therapie

Die Persistenz parodontopathogener Bakterien wie *P. gingivalis* (Chaves et al., 2000) bzw. *P. gingivalis* zusammen mit *T. denticola* (Byrne et al., 2009) oder auch *A. actinomycetemcomitans* (Flores-de-Jacoby et al., 1996) wird als eine Ursache für fortschreitenden Alveolarknochenverlust beschrieben. Daher kann bei der oben benannten Patientengruppe eine begleitende antimikrobielle Therapie für den Erfolg der Behandlung entscheidend sein (van Winkelhoff et al., 1996). Herrera und Koautoren (2002) werten in ihrem Review 25 kontrollierte klinische Studien aus, um die Wirksamkeit systemischer Antibiose in der nicht-chirurgischen Parodontitistherapie zu untersuchen. Sie schlussfolgerten einen Vorteil der adjuvanten systemischen antimikrobiellen Therapie gegenüber dem SRP allein. Die Metaanalyse von Kestra et al. (2014) kam zu dem gleichen Ergebnis.

Die Wirksamkeit adjuvanter Antibiose konnte vielfach nachgewiesen werden (Guerrero et al., 2014; Heitz-Mayfield, 2009; Rooney et al., 2002). Dennoch ist wenig darüber bekannt, welches Präparat langfristig bessere Resultate erzielt als andere (Herrera et al., 2012; Mdala et al., 2012).

1.6.4 Anwendung in der chirurgischen Therapie

Bei Patienten mit hohen Sondierungstiefen sind bessere klinische Ergebnisse durch eine chirurgische Therapie zu erwarten, als durch das nicht-chirurgische Scaling and Root planing. So fanden Heitz-Mayfield et al. in ihrem Review aus dem Jahr 2002 heraus, dass Messstellen mit initialen Sondierungstiefen > 6 mm einen höheren Gewinn an klinischem Attachment und eine stärkere Reduktion der Sondierungstiefen durch Lappenoperationen erzielen, als durch ein SRP.

Es liegen leider kaum Studien vor, die Ergebnisse einer adjuvanten Antibiotikatherapie bei parodontalchirurgischen Eingriffen im Vergleich zur adjuvanten Antibiose beim SRP untersuchen (Herrera et al., 2008).

Lediglich eine Studie von Palmer et al. aus dem Jahr 1996 untersucht diese Fragestellung. Dabei wurden 26 Studienteilnehmer erst nicht-chirurgisch, und anschließend an Sondierungsstellen ≥ 5 mm bei positivem BOP chirurgisch behandelt. Bei beiden Therapien erfolgte eine begleitende Antibiotikagabe. Ein Vorteil der antimikrobiellen Therapie konnte lediglich beim SRP, festgestellt werden. Dieses Ergebnis kann aber auch

der kleinen Teilnehmerzahl und der kleinen Anzahl an Messstellen, die einer chirurgischen Therapie bedurften, geschuldet sein (Herrera et al., 2008).

Studien, die eine chirurgische Parodontitisbehandlung mit und ohne Antibiotikatherapie gegenüberstellen, sind ebenfalls rar und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Eine Studie von Kunihiro et al. aus dem Jahr 1985 untersucht 16 Patienten mit aggressiver Parodontitis, welche chirurgisch therapiert wurden, und entweder Penicillin oder ein Placebo als Adjuvans erhielten. Es wurden keine Unterschiede in den Untersuchungsparametern zwischen den Gruppen festgestellt.

Haffajee et al. untersuchten 1995 klinische und mikrobiologische Resultate nach chirurgischer Parodontitisbehandlung und begleitender Einnahme von Tetrazyklin oder Augmentin. Dabei stellten sie fest, dass Patienten mit adjuvanter Antibiotikatherapie einen größeren Attachmentgewinn aufwiesen, als Patienten, die ein Placebo einnahmen. Eine stärkere Reduktion parodontopathogener Bakterien konnte ebenfalls verzeichnet werden.

Eine Pilotstudie von Dastoor und Koautoren aus dem Jahr 2007 beschäftigt sich mit dem Einfluss systemischer Einnahme von Azithromycin bei der chirurgischen Parodontitisbehandlung von starken Rauchern (\geq eine Packung Zigaretten pro Tag). Ein Vorteil in Bezug auf die Reduktion der Sondierungstiefen oder den Attachmentgewinn konnte nicht festgestellt werden. Es wurde eine schnellere Wundheilung und eine anhaltend stärkere Reduktion parodontopathogener Bakterien nachgewiesen.

Kleinfelder et al. untersuchten den Einfluss von Oxafloxacin als adjuvantes Antibiotikum bei der chirurgischen Therapie von Patienten, die positiv auf *A. actinomycetemcomitans* getestet wurden. Drei und zwölf Monate postoperativ konnte das Bakterium bei keinem der 22 Patienten mehr nachgewiesen werden (Kleinfelder et al., 2000).

1.7 Ziel und Fragestellung der Studie

Ziel dieser Studie ist es, die Ergebnisse der chirurgischen Parodontistherapie einer parodontologischen Fachpraxis mit und ohne den Einsatz einer adjuvanten systemischen Antibiotikagabe zu untersuchen. Zudem werden die Resultate der Kombinationstherapie aus Amoxicillin und Metronidazol bzw. Ciprofloxacin und Metronidazol mit denen anderer Antibiotika verglichen.

2. Material und Methode

2.1 Patientenstamm

Die Patientendaten dieser Studie stammen aus einer privaten parodontologischen Fachzahnarztpraxis in Aachen (Zahnärztliche Praxis für Parodontologie Dr. Frank Bröseler und Dr. Christina Tietmann). Es wurden Daten von 70 Patienten (34 m/36 w) aus dem Behandlungszeitraum April 2005 bis Juni 2012 retrospektiv ausgewertet.

Vor Beginn der Behandlung litten 14 (20 %) dieser Patienten an einer aggressiven, und 56 (80 %) an chronischer Parodontitis lokalisierter oder generalisierter schwerer Ausprägung (Armitage, 1999). Alle Patienten hatten eine systematische Parodontitistherapie erhalten. Sie bestand aus einer antiinfektiösen Therapie, einem regenerativen parodontalchirurgischen Eingriff und der anschließenden unterstützenden Parodontitistherapie (UPT). 56 (80 %) Patienten erhielten zusätzlich eine adjuvante Antibiotikatherapie. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der chirurgischen Therapie lag bei 50,6 Jahren (SD 9,6 Jahre). Eine Altersgrenze wurde nicht festgelegt. Neun der Studienteilnehmer gaben an zu rauchen.

2.2 Einschlusskriterien

Nicht eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten, die bis zu sechs Monate vor Erhebung des präoperativen mikrobiologischen Befundes ein Antibiotikum eingenommen haben. Patienten, bei denen mikrobiologische oder klinische Befunde fehlten bzw. der zeitliche Abstand zwischen Basisbefund oder postoperativem klinischen Befund und der chirurgischen Therapie größer war als ca. ein Jahr, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

Implantate, die nach Erhebung des Basisbefundes inseriert wurden, und Zähne, die im Verlauf der Therapie extrahiert worden waren, wurden nicht in die Berechnung der Daten eingeschlossen. Patienten mit systemischen Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonie) und Raucher wurden nicht von der Studie ausgeschlossen.

Vor Beginn der Patientenselektion lagen klinische und mikrobiologische Daten von 155 Patienten vor.

2.3 Untersuchungszeitraum

Die mittlere Untersuchungszeit ist definiert als Zeitraum zwischen Basisbefund und postoperativem klinischen Befund. Sie betrug durchschnittlich 1 Jahr und 4 Monate (SD 4,8 Monate). Die Untersuchungszeit wird durch die chirurgische Therapie (OP) unterteilt in einen präoperativen (ca. 4 Monate) und einen postoperativen Zeitraum (ca. 1 Jahr). Eine klinische Befunderhebung erfolgte vor Beginn (baseline=bl) und am Ende (pre) der antiinfektiösen Therapie. Der mikrobiologische Befund wurde im Mittel je 3 Monate vor (SD 1,7 Monate) und nach (SD 1,1 Monate) der OP erhoben. Die Reevaluation der klinischen Daten fand ein Jahr nach der chirurgischen Therapie statt (post).

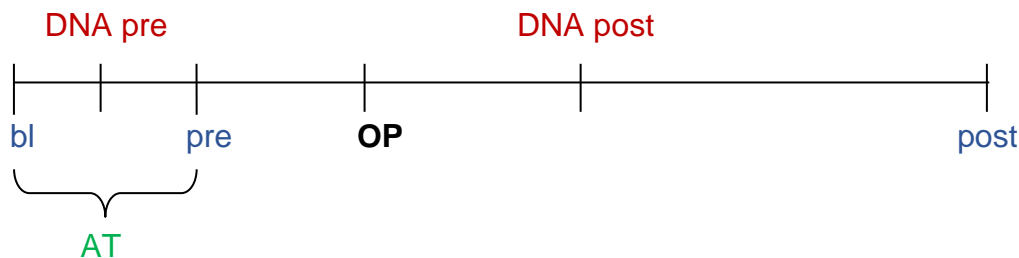


Abb. 3: Zeitleiste des Behandlungsablaufes mit klinischer und mikrobiologischer Befunderhebung in Relation zur antiinfektiösen und chirurgischen Therapie (OP). bl: klinischer Ausgangsbefund, pre: klinischer Befund zwei Monate präoperativ, post: klinischer Befund ein Jahr postoperativ, DNA pre: mikrobiologischer Befund drei Monate präoperativ, DNA post: mikrobiologischer Befund drei Monate postoperativ, AT: antiinfektiöse Therapie

2.4 Klinische Untersuchungsparameter

Als hauptsächlicher klinischer Parameter wurde die Sondierungstiefe (ST) als Distanz zwischen Marginalsaum der Gingiva und Taschenfundus gemessen. Die Messung erfolgte an vier Stellen je Zahn (mesial, distal, oral, vestibulär) zu den drei oben genannten Zeitpunkten.

Simultan zur Erhebung der Sondierungstiefen wurde die Blutung nach Sondierung (Bleeding on Probing, BOP) erhoben (Lang et al., 1990). Diese wurde als positiv/-negativ-Antwort pro Zahn erfasst. Der prozentuale Anteil der BOP positiven Zähne wurde berechnet.

2.5 Mikrobiologische Probeentnahme

Zur Auswahl des geeigneten Antibiotikums wurde bei allen Patienten eine subgingivale Plaqueprobe entnommen und das mikrobiologische Bakterienspektrum bestimmt. Im Anschluss an die Therapie erfolgte erneut eine Probeentnahme zur Überprüfung des Therapieergebnisses.

Fünf parodontopathogene Markerbakterien wurden mittels Polymerasekettenreaktion und DNS-Sonden detektiert (micro-Ident® Test, Hain Lifescience GmbH, Nehren): *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* und *T. denticola*.

2.6 Antibiotika

Mit der systemischen Antibiose wurde jeweils am Vortag der Operation begonnen. Die Auswahl des Antibiotikums orientierte sich an dem mikrobiologischen Befund, unter Berücksichtigung vorliegender Unverträglichkeiten oder Allergien.

Dabei lässt sich das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilen. Eine Gruppe setzt sich aus den Patienten zusammen, die die Antibiose nach van Winkelhoff et al. (1989) erhielten (eine Kombination aus Amoxicillin und Metronidazol bzw. bei Penicillin-unverträglichkeit: Ciprofloxacin und Metronidazol). Die andere Gruppe umfasst alle Individuen, die andere Antibiotika einnahmen. Diese waren Metronidazol, Amoxicillin, Levofloxacin, Clindamycin, Ciprofloxacin und die Kombination von Amoxicillin und Clindamycin. Die Tagesdosis lag für Amoxicillin zwischen 500 und 2000 mg, für Metronidazol zwischen 500 und 1500 mg und für andere zwischen 500 und 1200 mg. Die Dosis wurde anhand des Körpergewichtes der Patienten bestimmt. Die Einnahmedauer lag zwischen sechs und zehn Tagen.

2.7 Verlauf der Studie

2.7.1 Parodontitistherapie

2.7.1.1 Initiale Therapie

Die initiale Therapie wurde in 2 bis 5 Sitzungen durchgeführt. Der zeitliche Aufwand orientierte sich am Approximalraum-Plaqueindex nach Lange (1975) und dem klinischen Ausgangsbefund. Die Termine befanden sich in einem Abstand von ca. ein bis zwei Wochen.

Ablauf der Initialtherapie:

1. Sitzung:
 - Erhebung von Mundhygieneindizes: API und SBI
 - Dokumentation des parodontalen Befundes: ST, BOP, Rezessionen, Furkationsbeteiligung, Mobilität
 - Mundhygieneinstruktionen, Demonstration der Zahnzwischenraumreinigung und Auswahl geeigneter Interdentalraumbürsten
 - Grobdeposition der Zähne

2. Sitzung:
 - Reevaluation der Mundhygieneindizes
 - Remotivation und Instruktion zur Mundhygiene
 - Durchführung eines SRP unter Lokalanästhesie durch die DH

Das Behandlungsprotokoll sieht vor, dass Patienten, die in der 2. Sitzung einen API von >15 % aufweisen, weitere Termine zur antiinfektiösen Therapie erhalten, bevor ein SRP durchgeführt wird.

2.7.1.2 Chirurgische Therapie

Nach erfolgreich abgeschlossener antiinfektiöser Therapie wurde die Indikation für eine regenerative Parodontitischirurgie anhand des reevaluierten parodontalen Befundes und dem Röntgenbefund gestellt. Diese war gegeben bei Sondierungstiefen ≥ 5 mm, intraossären Knochendefekten ≥ 3 mm und Furkationsdefekten I. und II. Grades.

Die Darstellung des parodontalen Defektes erfolgte durch einen modifizierten Papillenerhaltungslappen (Cortellini et al., 1995). Für die mechanische Reinigung und Glättung der Wurzeloberfläche wurden Gracey-Küretten verwendet. Für eine maschinelle Glättung kamen diamantierte Schleifkörper (Intensiv, Grancia, Schweiz) oder nicht diamantierte rotierende Instrumente (Desmoclean®, Hager & Werken, Duisburg, Deutschland) zum Einsatz. Anschließend erfolgte ein regenerativer Eingriff. Folgende Materialien wurden dafür alleine oder in Kombination miteinander appliziert:

- Bio-Oss® Collagen (Geistlich Pharma AG, Wohlhusen, Schweiz)
- Bio-Gide® (Geistlich Pharma AG, Wohlhusen, Schweiz)
- Emdogain® (Straumann GmbH, Freiburg, Deutschland)

2.7.1.3 Unterstützende Parodontitistherapie (UPT)

Die Termine zur UPT fanden in den ersten drei Monaten postoperativ im Abstand von ca. vier Wochen statt. Anschließend verlängerte sich dieses Intervall auf drei Monate, bzw. wurde den individuellen Patientenbedürfnissen angepasst. Die Betreuung erfolgte durch eine Zahnmedizinische Fachangestellte oder eine Dentalhygienikerin und den behandelnden Zahnarzt. Dabei wurde die Mundhygiene kontrolliert und die zu verwendenden Interdentalraumbürsten an die veränderte Morphologie angepasst. Es erfolgte ein individuell angepasstes Biofilmmangement.

2.7.2 Mikrobiologische Probeentnahme

Der Zahn mit der tiefsten Tasche in jedem Quadranten wurde zum Nachweis der Mikroorganismen herangezogen. Nach Reinigung und relativer Trockenlegung wurde anschließend eine sterile Papierspitze bis auf den Sulkusboden eingeführt, und dort 10 sec. belassen. Der Transport in das Labor fand in den dafür vorgesehenen Verschlusskappen statt.

Es erfolgte die Bestimmung des Bakterienspektrums als Poolprobe. Dabei wurden die Papierspitzen der verschiedenen Quadranten eines Patienten gemeinsam transportiert und ausgewertet.

2.7.3 Antibiotikagabe

Am Vortag der chirurgischen Behandlung wurde mit der Antibiotikatherapie begonnen. Die Art der Antibiose richtete sich nach den mikrobiologischen Testergebnissen unter Berücksichtigung von Unverträglichkeiten der Patienten. Die oben genannten Patientengruppen setzten sich wie folgt zusammen:

Gruppe A	- Gruppe A.1 Antibiose nach van Winkelhoff et al.:	27 Patienten
	- Gruppe A.2: „andere Antibiotika“:	29 Patienten
Gruppe B	- keine Antibiotikatherapie:	14 Patienten

2.8 Statistisches Analyseverfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS IBM (Version 22) unter Verwendung des Mann-Whitney-Testes und des Chi-Quadrat-Testes bei einem Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$. Die Veränderungen der klinischen und mikrobiologischen Werte in Abhängigkeit von der Therapiemodalität (Gruppe A/B bzw. Gruppe A.1/A.2) und dem Rauchverhalten im Laufe der Therapie wurden untersucht. Die statistische Einheit war der Patient. Aufgrund der Komplexität der Daten und der kleinen Stichprobe wurde ein Differenzwert zwischen den klinischen Werten postoperativ und baseline gebildet.

Um eine Vergleichbarkeit der Patienten untereinander zu schaffen, wurde der prozentuale Anteil der Sondierungstiefen ≥ 4 mm und ≥ 5 mm je Patient berechnet. Diese Methode ist angelehnt an die Vorgehensweise von Wennström et al. (2005). Der BOP wurde als positiv/negativ Befund je Zahn erfasst. Es wurde der prozentuale Anteil der BOP positiven Zähne ermittelt (Lang et al., 1990).

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Patientencharakteristika

Der oben beschriebene Patientenstamm setzt sich in den beiden Hauptgruppen zusammen wie folgt:

Tab. 2: Demographische und klinische Charakteristika der beiden übergeordneten Patientengruppen. Gruppe A umfasst alle Patienten mit, Gruppe B alle Patienten ohne adjuvante Antibiotikatherapie

Variable	Gruppe A	Gruppe B
<u>Demographische Daten</u>		
Anzahl der Patienten (n)	56	14
Alter (Jahre, (SD))	49,6 (9,5)	54,6 (9,4)
Geschlecht m/w (n)	29/27	5/9
Raucher (n)	7	2
<u>Klinische Messwerte im Mittel (bl)</u>		
ST \geq 4 mm (%)	45,5 (24,4)	38,9 (26,4)
ST \geq 5 mm (%)	24,0 (16,8)	15,4 (8,6)
BOP (%)	60,5 (33,0)	67,2 (29,5)

Tab. 3: Demographische und klinische Charakteristika der beiden Untergruppen aus Patientengruppe A. Gruppe A.1 umfasst alle Patienten, die eine Kombinationstherapie nach van Winkelhoff et al. (1989) erhielten, Gruppe A.2 umfasst alle Patienten, die andere Antibiotika erhielten

Variable	Gruppe A.1	Gruppe A.2
<u>Demographische Daten</u>		
Anzahl der Patienten (n)	27	29
Alter (Jahre, (SD))	49,8 (9,6)	49,5 (9,3)
Geschlecht m/w (n)	16/11	13/16
Raucher (n)	4/23	3/26
<u>Klinische Messwerte im Mittel (bl)</u>		
ST \geq 4 mm (%,(SD))	50,4 (24,5)	40,9 (24,2)
ST \geq 5 mm (%,(SD))	28,5 (16,9)	19,8 (16,8)
BOP (%, (SD))	71,5 (33,3)	50,2 (32,9)

3.2 Klinische Ergebnisse

3.2.1 Ergebnisse mit und ohne adjuvante Antibiotikatherapie

Sondierungstiefen ≥ 4 mm

In Gruppe A waren vor der Therapie im Mittel 45,5 % der Sondierungstiefen ≥ 4 mm (baseline=bl). Nach der chirurgischen Therapie (postoperativ=post) lag dieser Wert bei 7,9 % bei einer relativen Reduktion von 82,6 %. Gruppe B wies einen Anfangswert von 38,9 % und einen postoperativen Wert von 7,9 % auf. Daraus ergibt sich eine relative Reduktion der Sondierungstiefen von 79,7 %. Die Verbesserung der Werte in Gruppe A ist zwar größer, ein signifikanter Unterschied liegt jedoch nicht vor.

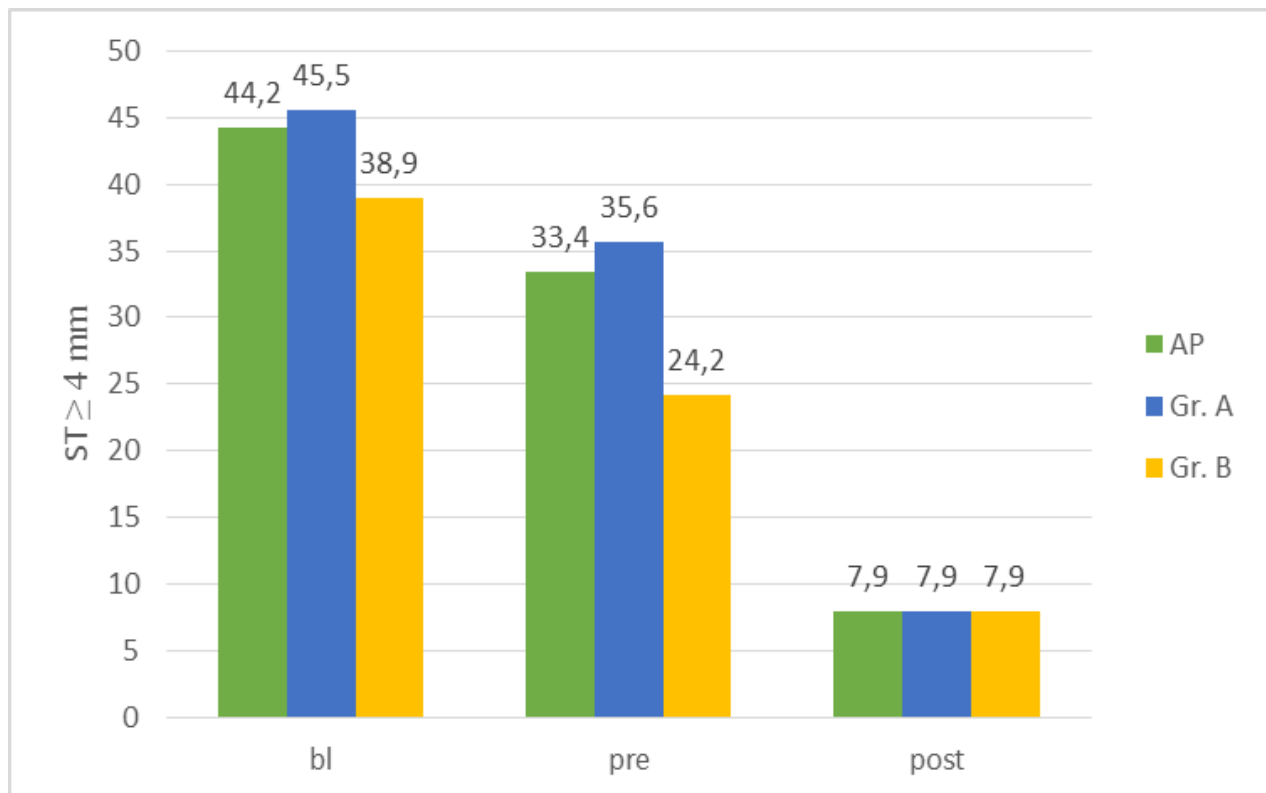


Abb. 4: Mittlerer prozentualer Anteil der Sondierungstiefen ≥ 4 mm im Vergleich zwischen dem gesamten Patientenkollektiv (AP= alle Patienten, n=70) und den Gruppen A (mit Antibiose, n=56) und B (ohne Antibiose, n=14) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (bl, pre, post)

Sondierungstiefen ≥ 5 mm

Der mittlere Wert für den relativen Anteil der ST ≥ 5 mm in Gruppe A lag baseline bei 24,0 %, und nach der Therapie bei 2,8 % mit einer relativen Reduktion von 84,2 %. Der Wert von Gruppe B verbesserte sich von 15,4 % um 78,6 % auf 3,3 %. Die stärkere Reduktion in Gruppe A ist nicht signifikant.

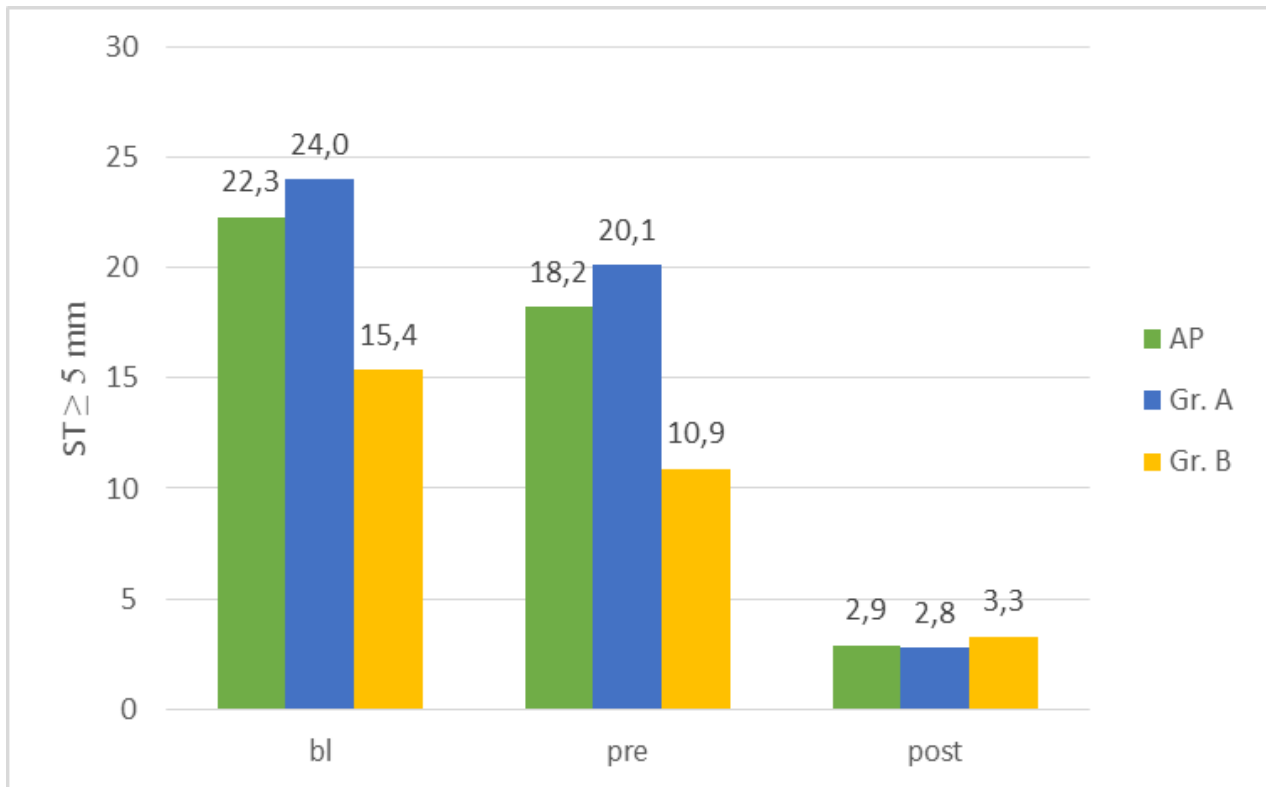


Abb. 5: Mittlerer prozentualer Anteil der Sondierungstiefen ≥ 5 mm im Vergleich zwischen dem gesamten Patientenkollektiv (AP= alle Patienten, n=70) und den Gruppen A (mit Antibiose, n=56) und B (ohne Antibiose, n=14) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (bl, pre, post)

BOP

Der mittlere BOP in Gruppe A lag vor der Therapie bei 60,5 %, und postoperativ bei 3,3 %. Folglich ergibt sich eine relative Reduktion von 94,5 %. In Gruppe B fand eine relative Reduktion um 90,0 % von 67,2 % auf 6,7 % statt. Der Unterschied ist gering, eine statistische Signifikanz liegt nicht vor.

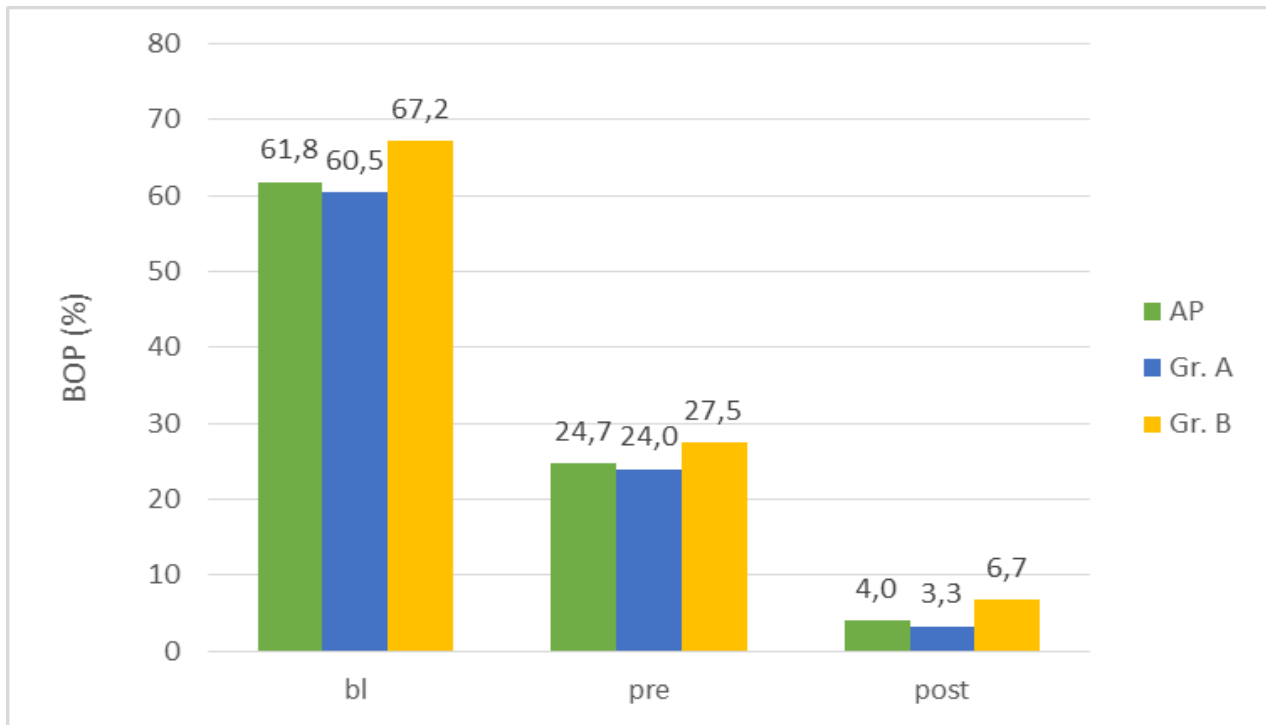


Abb. 6: Mittlere Werte für BOP (%) im Vergleich zwischen dem gesamten Patientenkollektiv (AP= alle Patienten, n=70) und den Gruppen A (mit Antibiose, n=56) und B (ohne Antibiose, n=14) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (bl, pre, post)

Tab. 4: Mittelwerte (%) und Standardabweichungen der klinischen Untersuchungsparameter der Gruppen A (mit Antibiose) und B (ohne Antibiose) zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten und innerhalb der verschiedenen Untersuchungsintervalle. Red 1: absolute Reduktion der klinischen Parameter Sondierungstiefe (ST) und Bleeding on Probing (BOP) im Zeitraum bl-pre, RelRed 1: relative Reduktion der klinischen Parameter in diesem Zeitraum (%); Red 2: absolute Reduktion im Zeitraum bl-post, RelRed 2: relative Reduktion in diesem Zeitraum (%); Red 3: absolute Reduktion im Zeitraum pre-post, RelRed 3: relative Reduktion in diesem Zeitraum (%)

	ST\geq4mm		ST\geq5mm		BOP	
Gruppe	A	B	A	B	A	B
	n= 56	n= 14				
baseline	45,5 (24,42)	38,9 (26,40)	24,0 (16,75)	15,4 (8,64)	60,5 (33,03)	67,2 (29,48)
pre-op	35,6 (20,15)	24,2 (16,67)	20,1 (16,21)	10,9 (7,18)	24,0 (19,01)	27,5 (22,32)
Red 1	9,9	14,7	2,9	4,5	36,5	39,7
RelRed 1	21,8	37,8	12,1	29,2	60,3	59,1
Post-op	7,9 (8,61)	7,9 (8,00)	2,8 (3,33)	3,3 (3,93)	3,3 (4,6)	6,7 (11,14)
Red 2	37,6	31,0	20,2	12,1	57,2	60,5
RelRed 2	82,6	79,7	84,2	78,6	94,5	90,0
Red 3	27,7	16,3	17,3	7,6	20,7	20,8
RelRed 3	77,8	67,4	86,1	69,7	86,3	75,6

3.2.2 Ergebnisse der Antibiotikatherapie nach Van Winkelhoff et al. (1989) und die „anderer Antibiotika“

Sondierungstiefen ≥ 4 mm

In der Gruppe A.1 lag der mittlere prozentuale Anteil von $ST \geq 4$ mm zum Zeitpunkt baseline (bl) bei 50,4 %. Dieser Wert reduzierte sich im Verlauf der Therapie um 83,3 % auf 8,4 % postoperativ.

Für die Gruppe A.2 betrug der Anteil bl 40,9 % und verringerte sich um 81,7 % auf 7,5 %. Die stärkere Reduktion in Gruppe A.1 ist nicht signifikant.

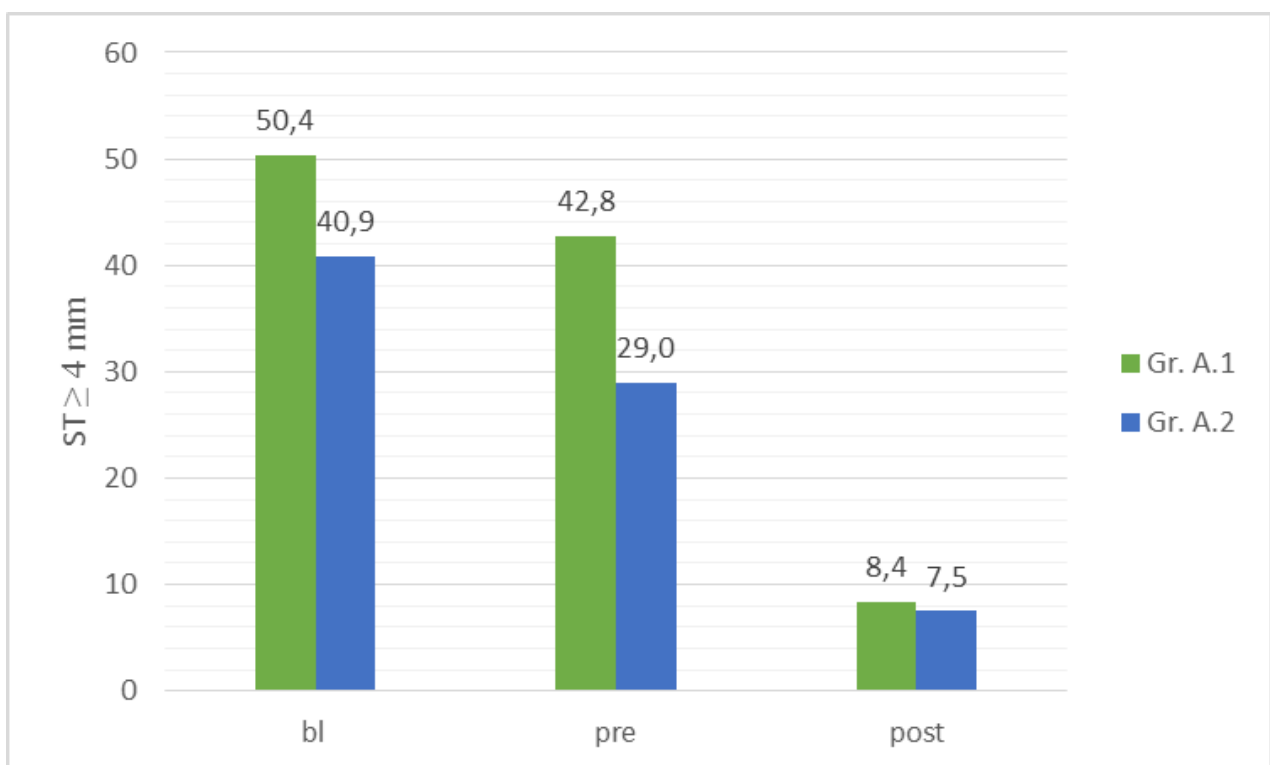


Abb. 7: Mittlerer prozentualer Anteil der Sondierungstiefen ≥ 4 mm im Vergleich zwischen den Gruppen A.1 (Antibiose nach Van Winkelhoff et al. (1989); n=27) und A.2 („andere Antibiotika“, n=29) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (bl, pre, post)

Sondierungstiefen ≥ 5 mm

Der mittlere Anteil der ST ≥ 5 mm lag in der Gruppe A.1 bl bei 28,5 % und postoperativ bei 2,9 % mit einer relativen Reduktion von 89,8 %. In Gruppe A.2 reduzierte sich der Wert um 86,4 % von 19,8 % auf 2,7 %. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen mit einer stärkeren Verbesserung der Werte in Gruppe A.1 ist signifikant ($p=0,006$).

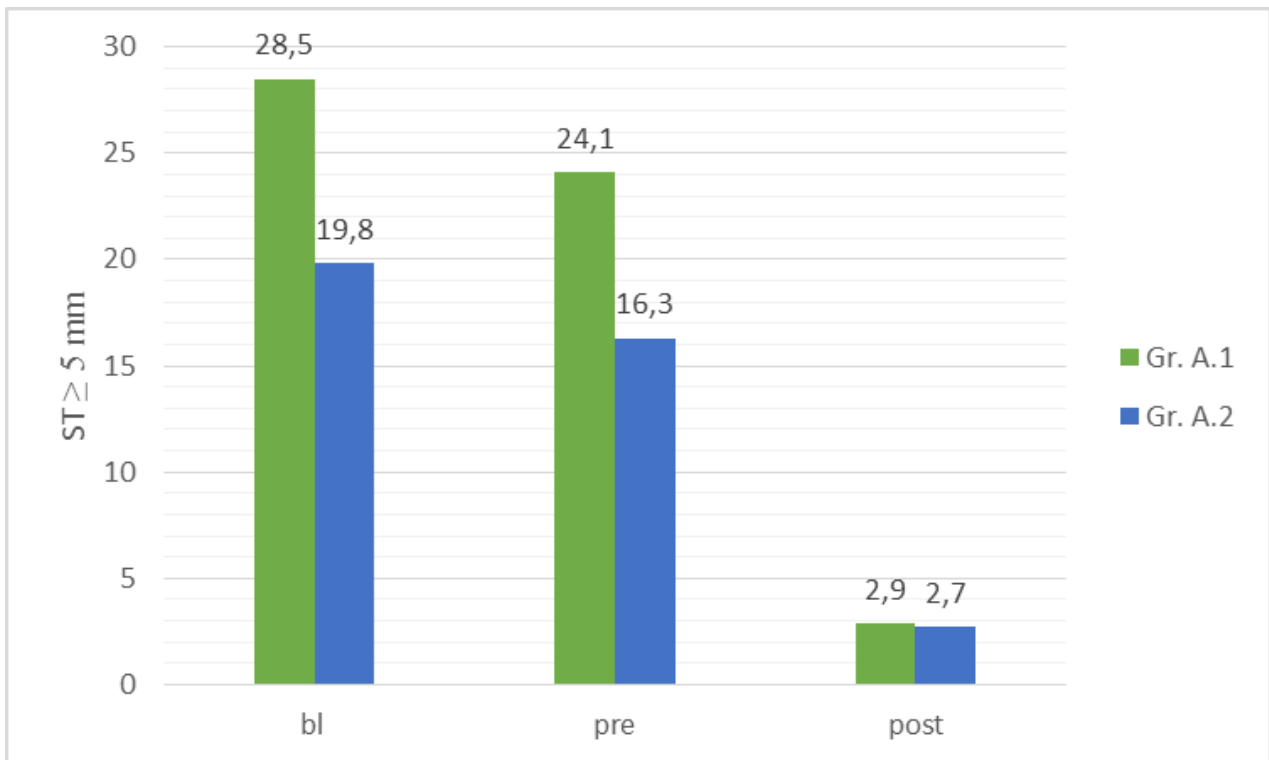


Abb. 8: Mittlerer prozentualer Anteil der Sondierungstiefen ≥ 5 mm im Vergleich zwischen den Gruppen A.1 (Antibiose nach Van Winkelhoff et al. (1989); $n=27$) und A.2 („andere Antibiotika“, $n=29$) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (bl, pre, post)

BOP

Der BOP lag in Gruppe A.1 baseline im Mittel bei 71,5 %. Er reduzierte sich postoperativ um 96,9 % auf 2,2 %. In Gruppe A.2 lag ein Wert für den BOP bl von 50,2 % vor. Dieser betrug postoperativ 4,3 % bei einer relativen Reduktion von 91,4 %. Die stärkere Reduktion des BOP in Gruppe A.1 ist signifikant ($p=0,009$).

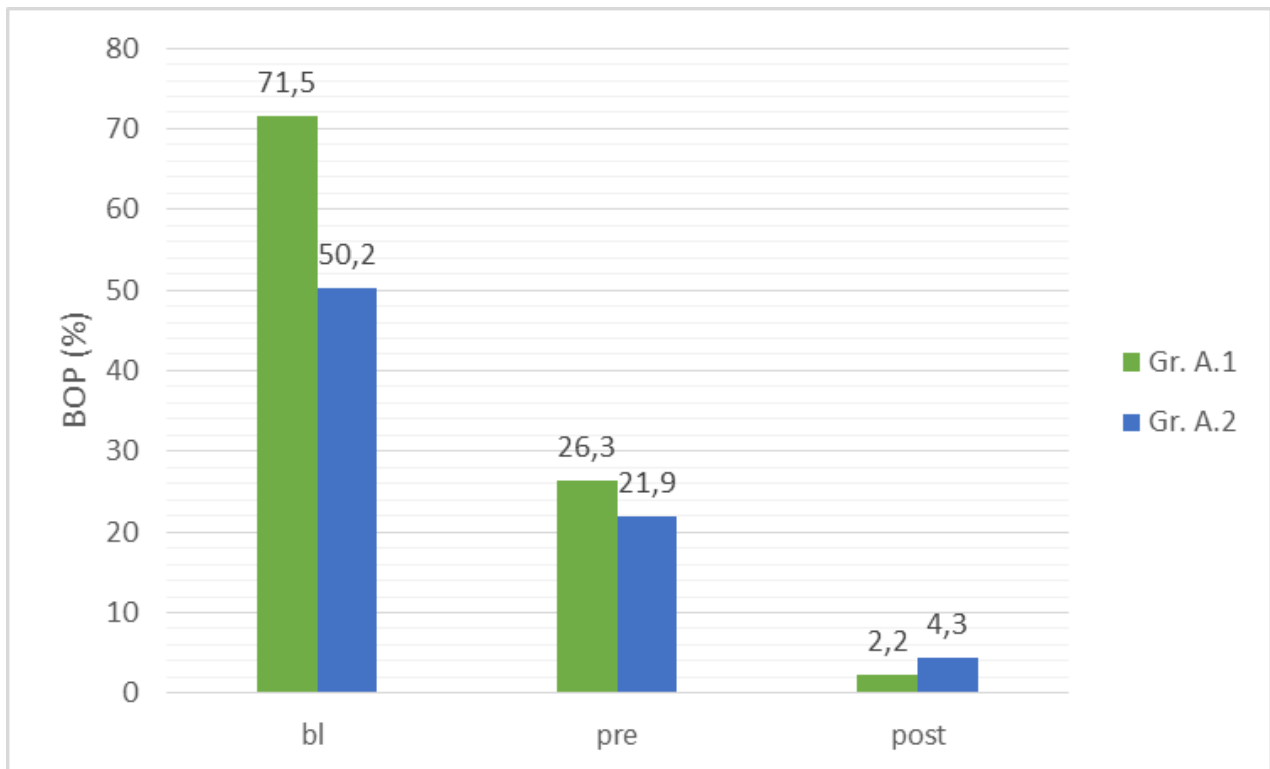


Abb. 9: Mittlere Werte für BOP (%) im Vergleich zwischen den Gruppen A.1 (Antibiose nach Van Winkelhoff et al. (1989); $n=27$) und A.2 („andere Antibiotika“, $n=29$) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (bl, pre, post)

Tab. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Untersuchungsparameter der Gruppen A.1 (Antibiose nach van Winkelhoff) und A.2 (andere Antibiotika) zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten und innerhalb der verschiedenen Untersuchungsintervalle. Red 1: absolute Reduktion der klinischen Parameter Sondierungstiefe (ST) und Bleeding on Probing (BOP) im Zeitraum bl-pre, RelRed 1: relative Reduktion der klinischen Parameter in diesem Zeitraum (%); Red 2: absolute Reduktion im Zeitraum bl-post, RelRed 2: relative Reduktion in diesem Zeitraum (%); Red 3: absolute Reduktion im Zeitraum pre-post, RelRed 3: relative Reduktion in diesem Zeitraum (%)

	ST\geq4mm		ST\geq5mm		BOP	
Gruppe	A.1	A.2	A.1	A.2	A.1	A.2
	n= 27	n= 29				
baseline	50,4 (24,77)	40,9 (24,77)	28,5 (15,80)	19,8 (15,80)	71,5 (32,26)	50,2 (32,26)
pre-op	42,8 (19,93)	29,0 (19,93)	24,1 (15,25)	16,3 (15,25)	26,3 (19,59)	21,9 (19,59)
Red 1	7,6	11,9	4,4	3,5	45,2	28,3
RelRed 1	15,1	29,1	15,4	17,7	63,2	56,4
Post-op	8,4 (8,44)	7,5 (8,44)	2,9 (3,44)	2,7 (3,44)	2,2 (6,49)	4,3 (6,49)
Red 2	42,0	33,4	25,6	17,1	69,3	45,9
RelRed 2	83,3	81,7	89,8	86,4	96,9	91,4
Red 3	34,4	21,5	21,2	13,6	24,1	17,6
RelRed 3	80,4	74,1	88,0	83,4	91,6	80,4

3.2.3 Ergebnisse von Rauchern und Nichtrauchern

Sondierungstiefen ≥ 4 mm

Der mittlere prozentuale Anteil der ST ≥ 4 mm bei Rauchern lag baseline bei 42,3 % und verringerte sich um 80,4 % auf 8,3 %. Bei Nichtrauchern lag dieser Wert bei 44,5 %. Es fand eine relative Reduktion der ST um 82,5 % auf 7,8 % statt. Die Werte unterscheiden sich kaum. Eine statistische Signifikanz liegt nicht vor.

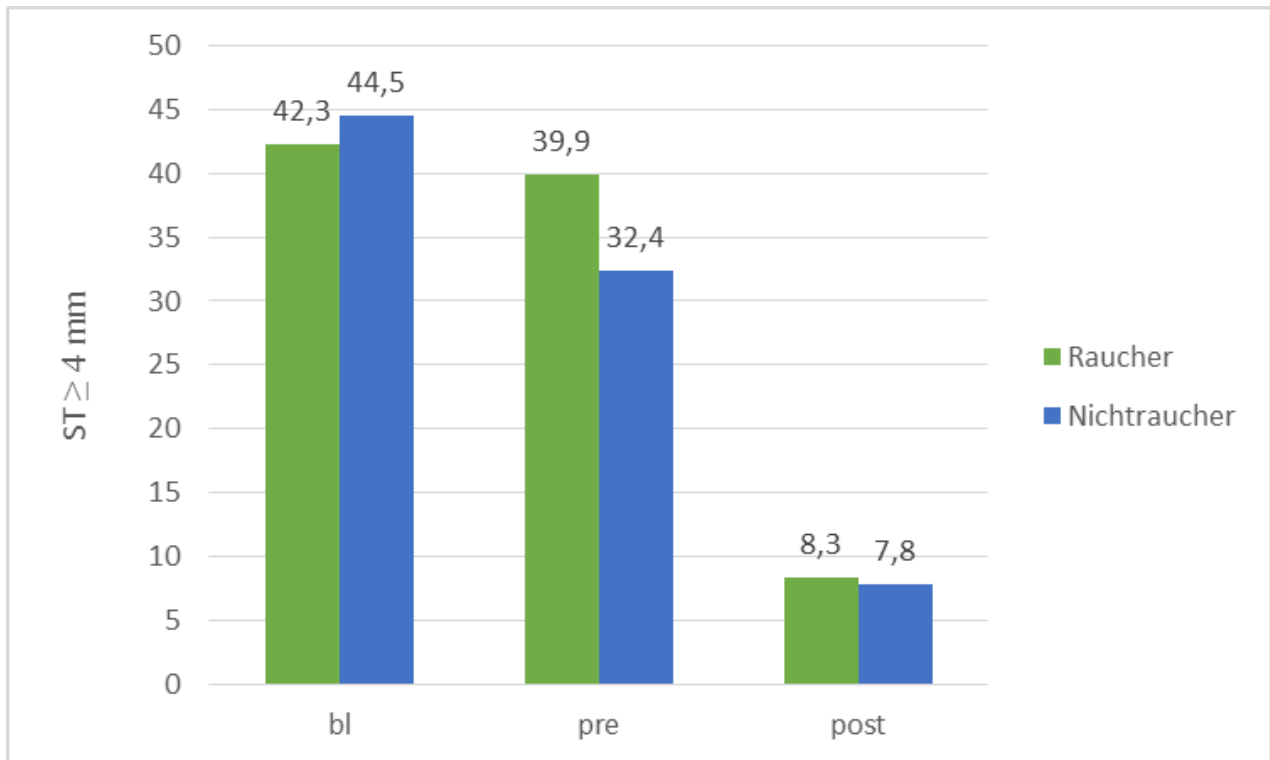


Abb.10: Mittlerer prozentualer Anteil der Sondierungstiefen ≥ 4 mm im Vergleich zwischen Rauchern (n=9) und Nichtrauchern (n=61) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (bl, pre, post)

Sondierungstiefen ≥ 5 mm

Der mittlere prozentuale Anteil der ST ≥ 5 mm lag bei Rauchern baseline bei 22,8 %, und reduziert sich um 85,1 % auf 3,4 %.

Dieser Wert betrug bei Nichtrauchern 22,2 % und reduzierte sich um 87,4 % auf 2,8 %.

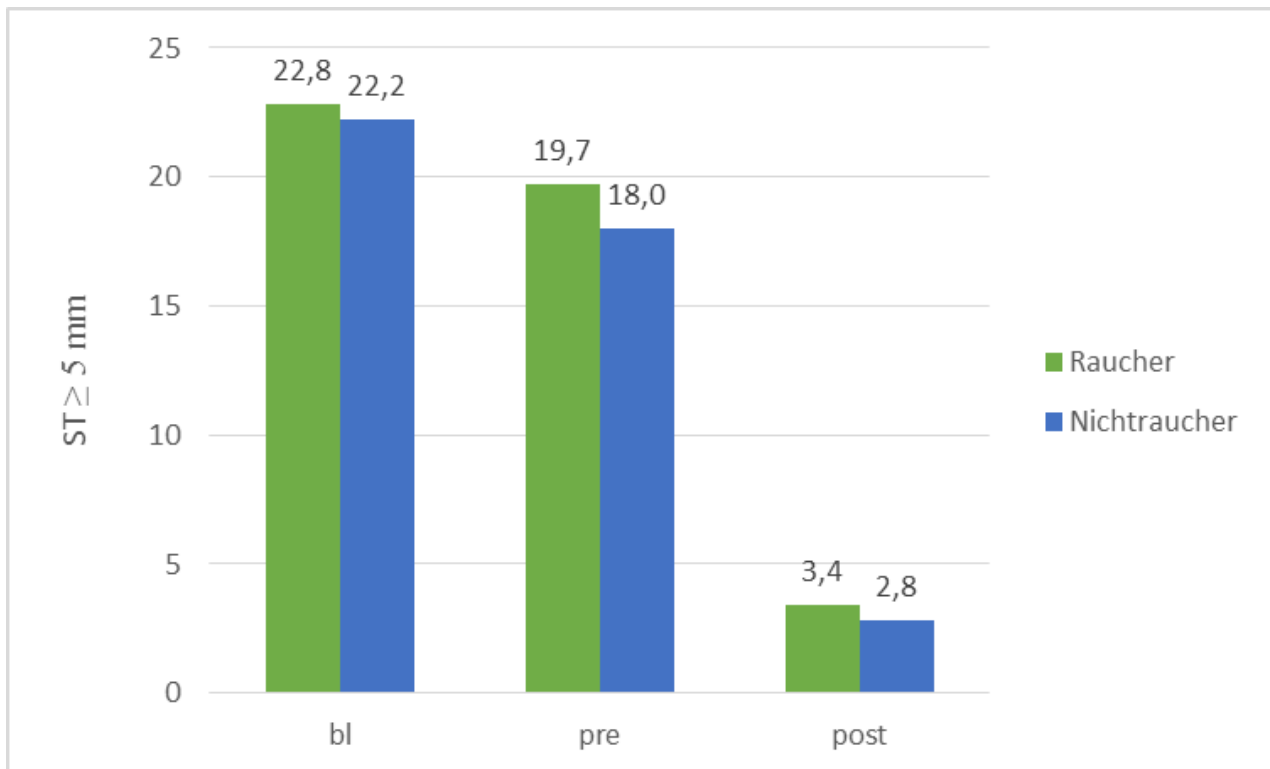


Abb.11: Mittlerer prozentualer Anteil der Sondierungstiefen ≥ 5 mm im Vergleich zwischen Rauchern (n=9) und Nichtrauchern (n=61) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (bl, pre, post)

BOP

Der mittlere BOP lag bei Rauchern baseline bei 66,3 % und sank um 89,7 % auf 6,8 %.

Bei den Nichtrauchern lag zum gleichen Zeitpunkt ein BOP von 61,2 % vor. Es fand eine relative Reduktion um 94,1 % auf 3,6 % statt.

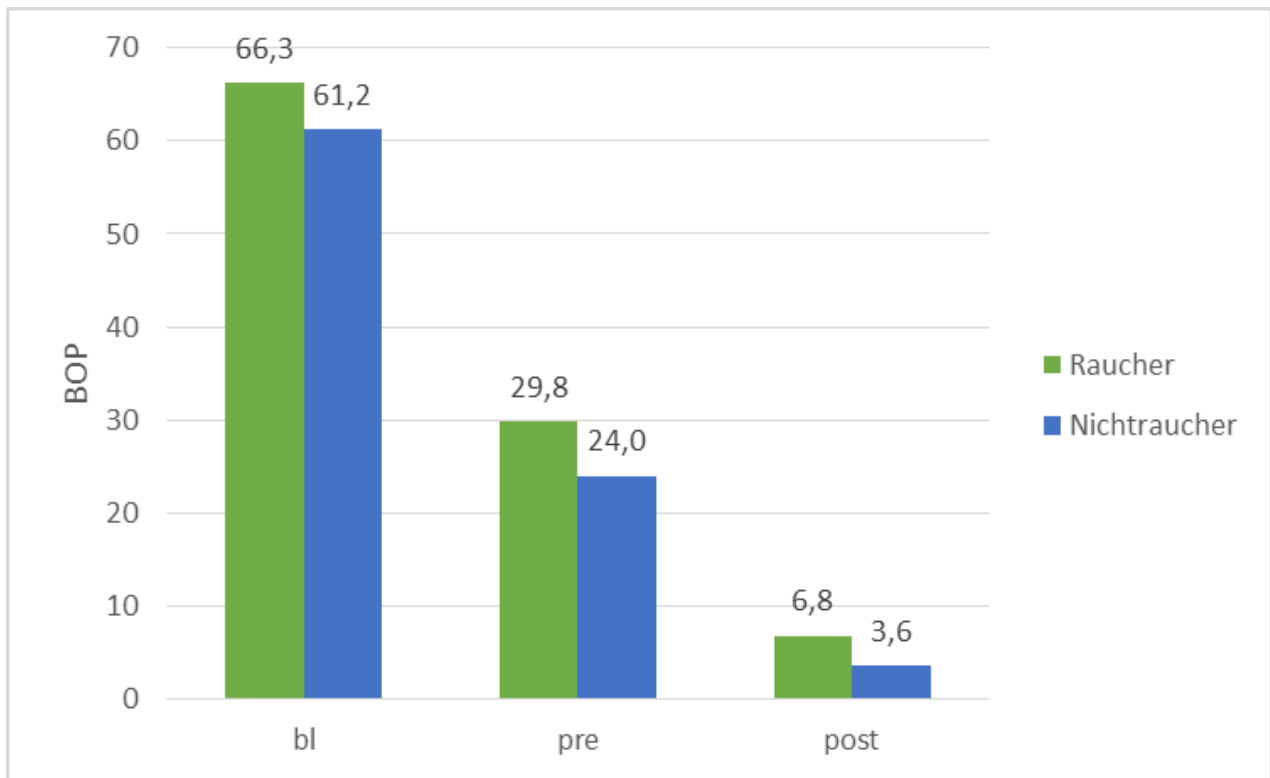


Abb. 12: Mittlere Werte für BOP (%) im Vergleich zwischen Rauchern (n=9) und Nichtrauchern (n=61) zu den drei Untersuchungszeitpunkten (bl, pre, post)

Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Untersuchungsparameter von Rauchern und Nichtrauchern (NR) zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten und innerhalb der verschiedenen Untersuchungsintervalle. Red 1: absolute Reduktion der klinischen Parameter Sondierungstiefe (ST) und Bleeding on Probing (BOP) im Zeitraum bl-pre, RelRed 1: relative Reduktion der klinischen Parameter in diesem Zeitraum (%); Red 2: absolute Reduktion im Zeitraum bl-post, RelRed 2: relative Reduktion in diesem Zeitraum (%); Red 3: absolute Reduktion im Zeitraum pre-post, RelRed 3: relative Reduktion in diesem Zeitraum (%)

	ST\geq4mm		ST\geq5mm		BOP	
Gruppe	Raucher	NR	Raucher	NR	Raucher	NR
	n= 9	n= 61				
baseline	42,3 (18,69)	44,5 (25,66)	22,8 (9,71)	22,2 (16,57)	66,3 (29,48)	61,2 (32,82)
pre-op	39,9 (17,68)	32,4 (20,19)	19,7 (10,54)	18,0 (15,89)	29,8 (24,48)	24,0 (18,90)
Red 1	2,4	12,1	3,1	4,2	36,5	37,2
RelRed 1	5,7	27,2	13,6	18,9	55,1	60,8
Post-op	8,3 (6,04)	7,8 (8,78)	3,4 (3,09)	2,8 (3,50)	6,8 (13,10)	3,6 (4,92)
Red 2	34,0	36,7	19,4	19,4	59,5	57,6
RelRed 2	80,4	82,5	85,1	87,4	89,7	94,1
Red 3	31,6	24,6	16,3	15,2	23,0	20,4
RelRed 3	79,2	75,9	82,7	84,4	77,2	85,0

3.2.4 Liniendiagramme zur Darstellung der Ergebnisse im Therapieverlauf

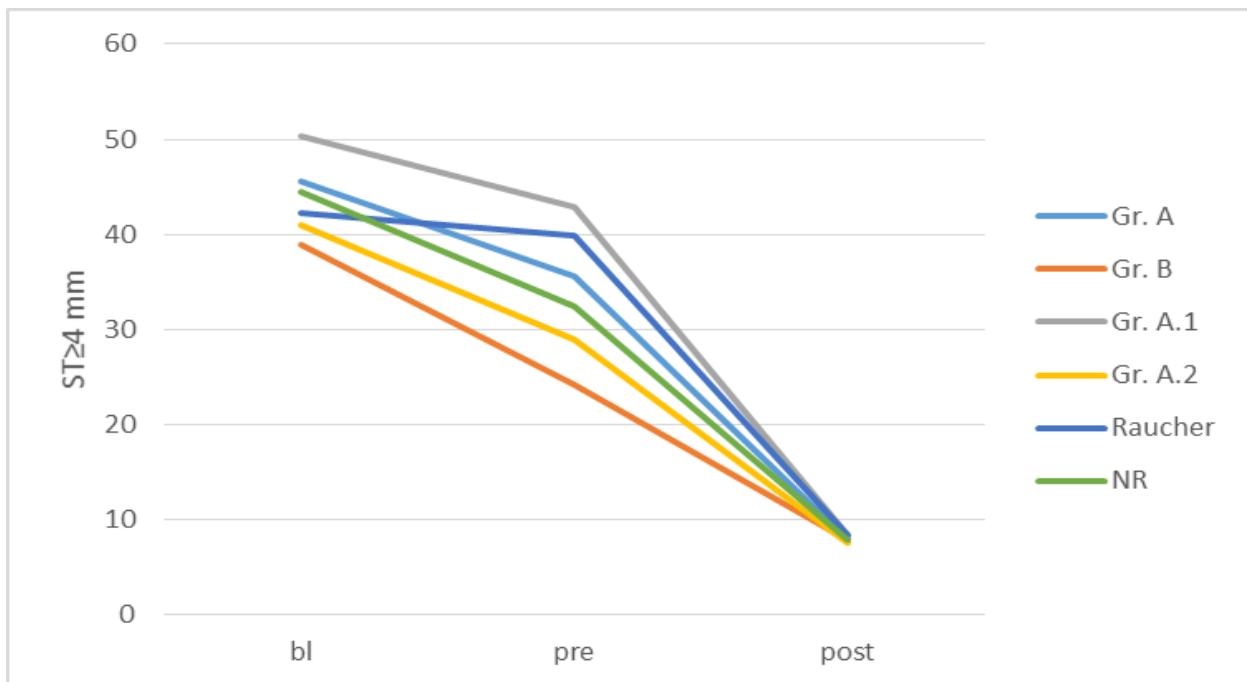


Abb. 13: Darstellung der Entwicklung der mittleren prozentualen Anteile der Sondierungstiefen ≥ 4 mm im Therapieverlauf in den oben beschriebenen Gruppenzuordnungen

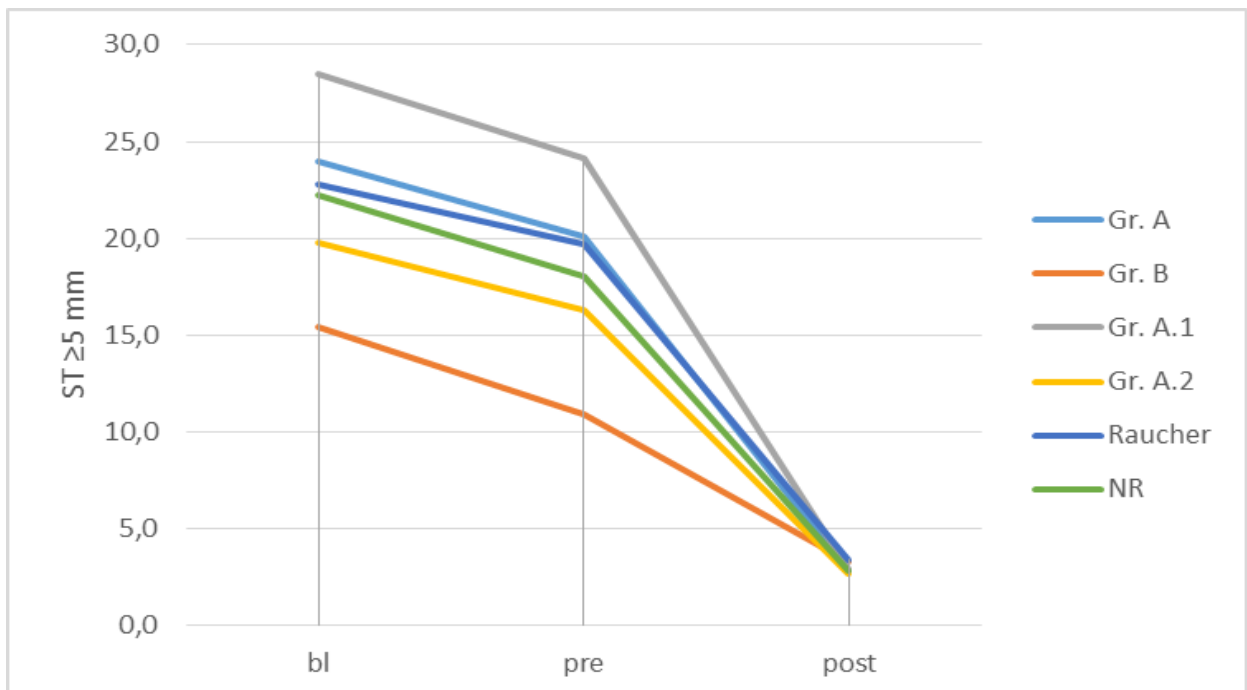


Abb. 14: Darstellung der Entwicklung der mittleren prozentualen Anteile der Sondierungstiefen ≥ 5 mm im Therapieverlauf in den oben beschriebenen Gruppenzuordnungen

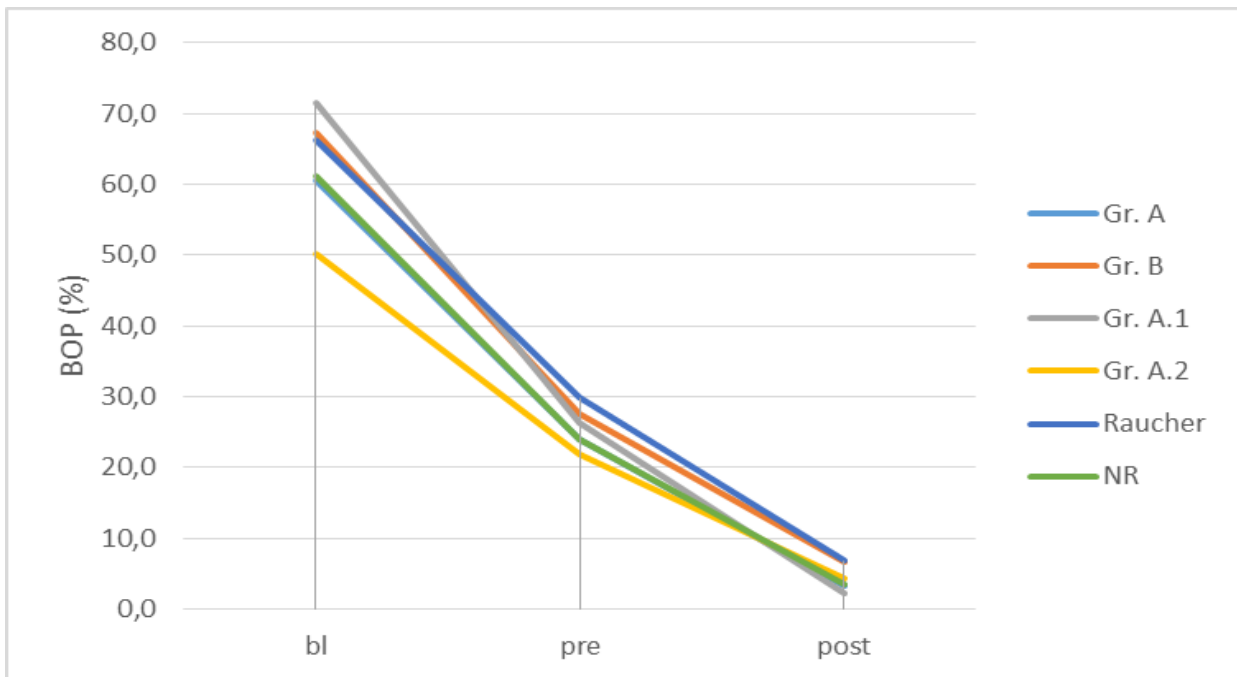


Abb. 15: Darstellung der Entwicklung der mittleren Werte für BOP (%) im Therapieverlauf in den oben beschriebenen Gruppenzuordnungen

3.3 Mikrobiologische Ergebnisse

Der in dieser Untersuchung verwendete mikrobiologische Test trifft eine semiquantitative Aussage über die Bakterienkonzentration. Diese Studie bewertet die Prävalenz der nachzuweisenden Bakterien (ja/nein-Entscheidung). Ab einer Bakterienkonzentration von $>10^5$ bzw. für *A. actinomycetemcomitans* ab einer Konzentration von $>10^4$ wird der Patient als positiv gewertet. Die Ergebnisse wurden innerhalb der oben beschriebenen Patientengruppen verglichen.

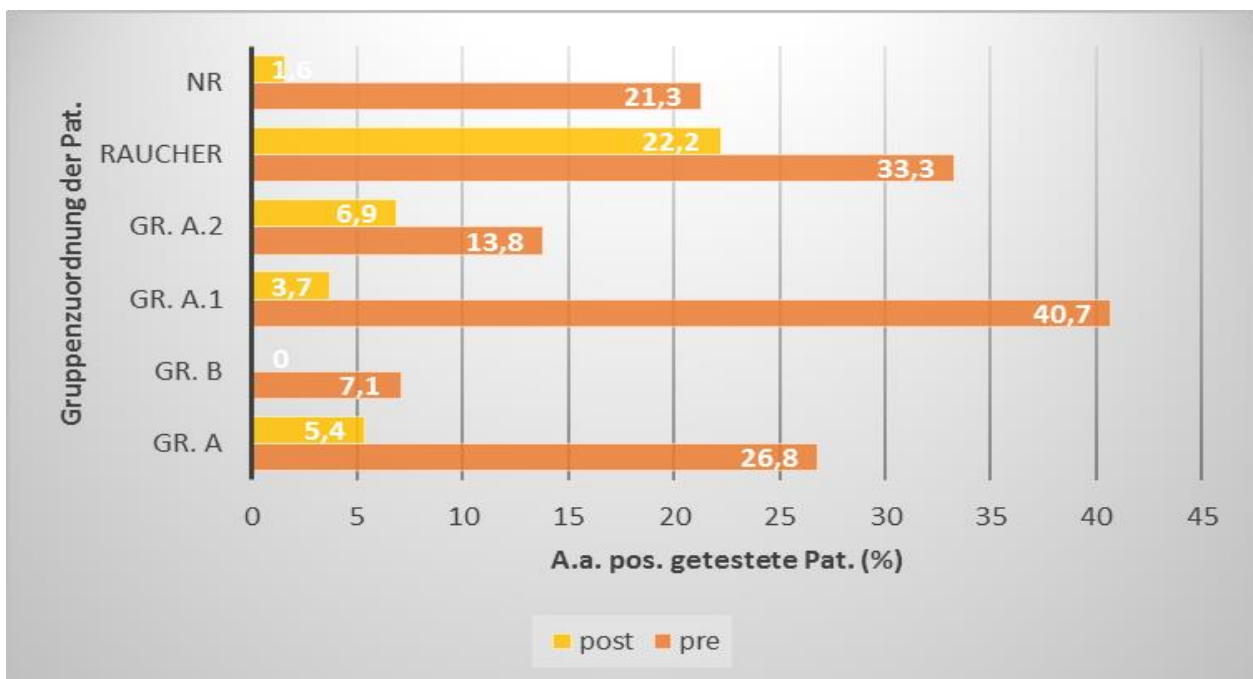


Abb. 16: Balkendiagramm zur Darstellung der Prävalenz von *A. actinomycetemcomitans* (A.a.) prä- und postoperativ in den verschiedenen Patientengruppen

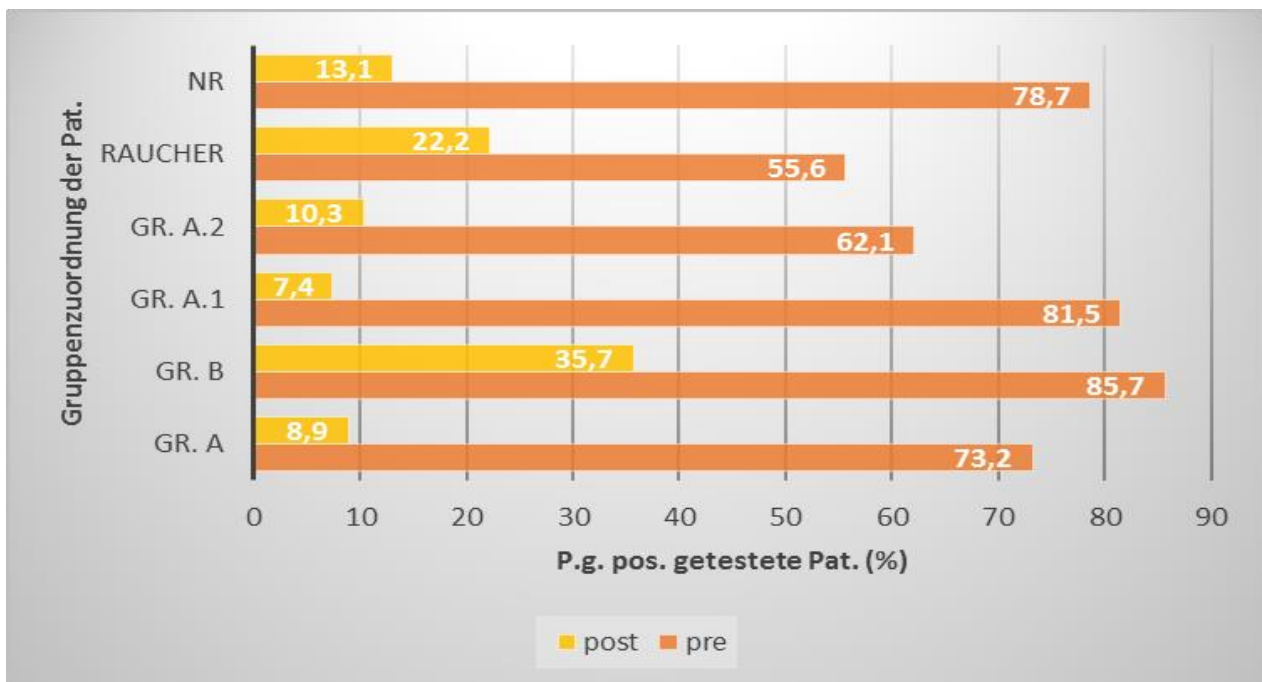


Abb. 17: Balkendiagramm zur Darstellung der Prävalenz von *P. gingivalis* (P.g.) prä- und postoperativ in den verschiedenen Patientengruppen

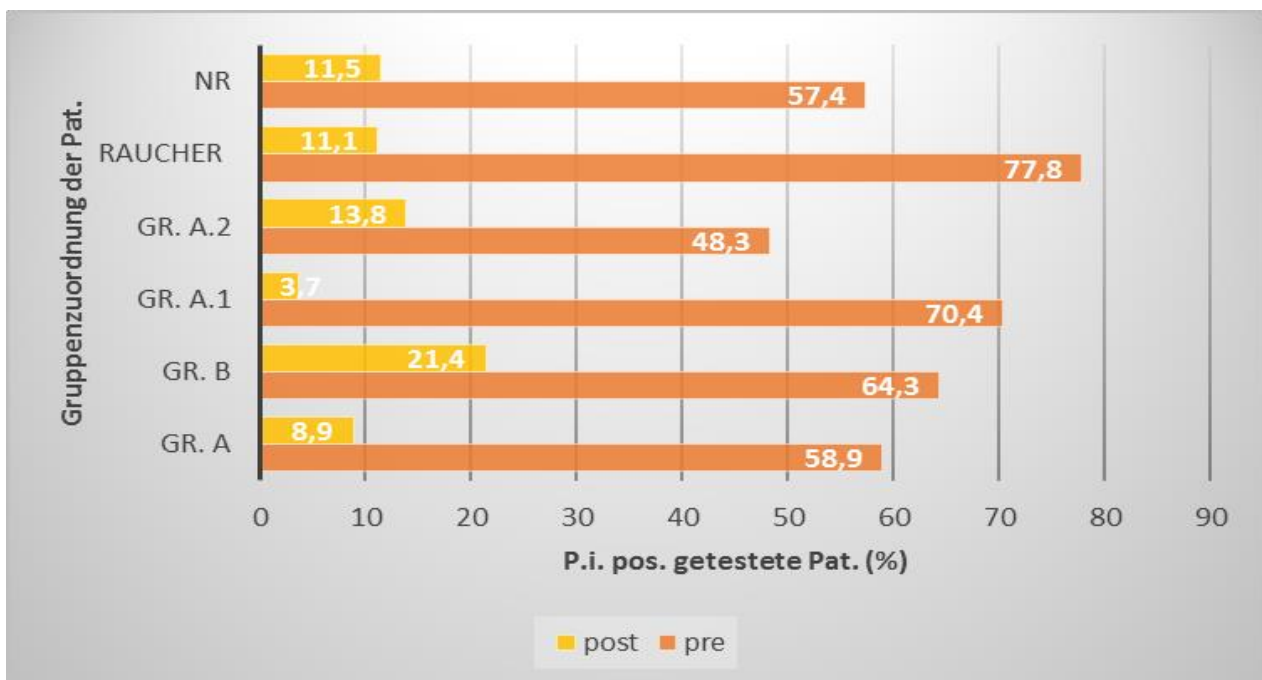


Abb. 18: Balkendiagramm zur Darstellung der Prävalenz von *P. intermedia* (P.i.) prä- und postoperativ in den verschiedenen Patientengruppen

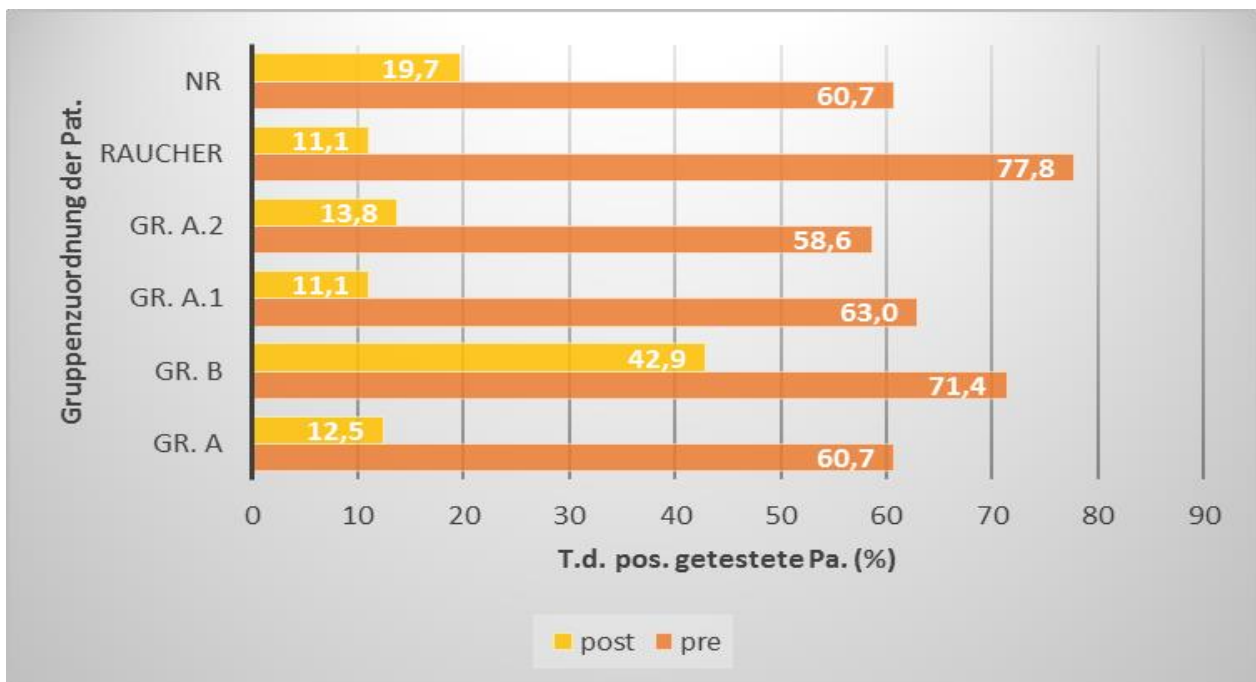


Abb. 19: Balkendiagramm zur Darstellung der Prävalenz von *T. denticola* (T.d.) prä- und postoperativ in den verschiedenen Patientengruppen

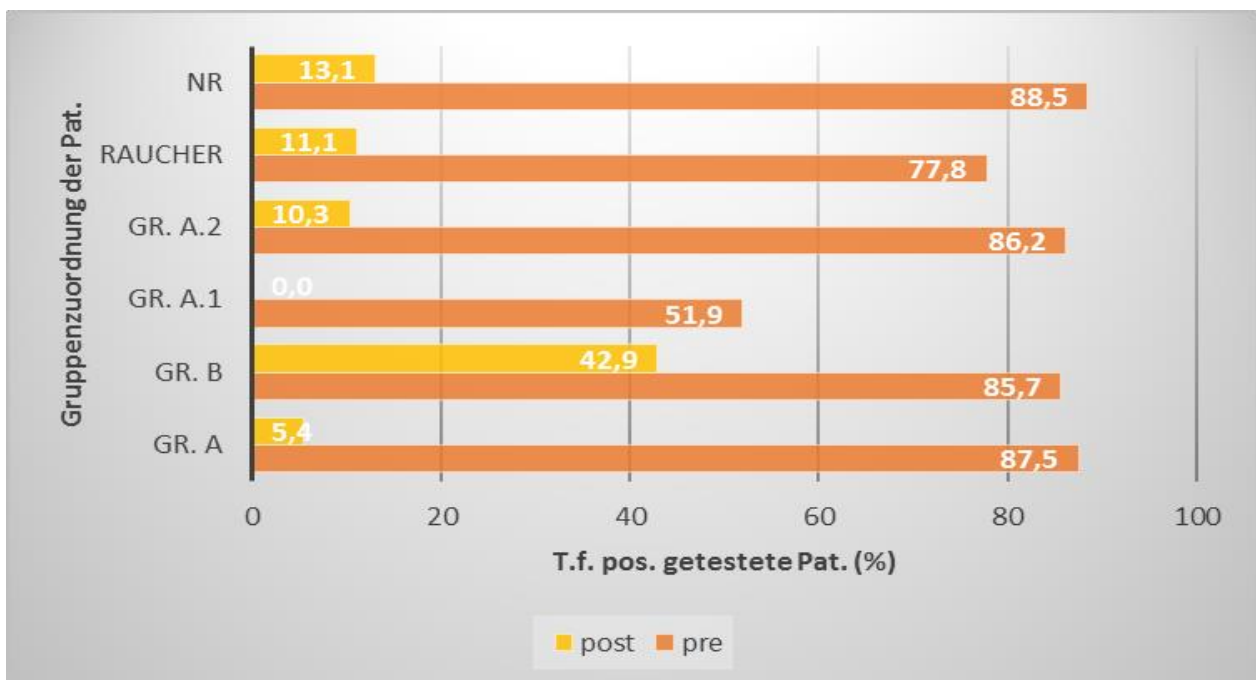


Abb. 20: Balkendiagramm zur Darstellung der Prävalenz von *T. forsythia* (T.f.) prä- und postoperativ in den verschiedenen Patientengruppen

4. Diskussion

In den letzten Jahren haben Prävalenz und Schwere der Parodontitis bei Erwachsenen und Senioren deutlich zugenommen (DMS IV). Mit der Zunahme schwerer Parodontitiden steigt womöglich die Anzahl der Indikationen für Parodontitisbehandlungen mit adjuvanter Antibiotikatherapie, wie auch die Notwendigkeit chirurgischer bzw. regenerativer Therapiemaßnahmen. Der Erfolg dieser Therapien wird vielfach in der Literatur beschrieben. Es liegen jedoch nur wenige wissenschaftliche Daten vor, die den Einsatz der adjuvanten Antibiotikatherapie in der chirurgischen und regenerativen Parodontitis-therapie beschreiben. Auch fehlt die wissenschaftliche Evidenz zur Empfehlung eines spezifischen Protokolls (Herrera et al., 2008). Ziel dieser Studie ist die retrospektive Analyse der Daten von Patienten aus einer parodontologischen Fachpraxis, die einen parodontalchirurgischen Eingriff mit oder ohne adjuvante Antibiotikatherapie erhalten hatten. Zudem werden Ergebnisse der Kombinationstherapie nach van Winkelhoff et al. (1989) mit denen anderer Antibiotika verglichen.

Die Mehrzahl der Parodontitispatienten kann ohne adjuvante Antibiose erfolgreich therapiert werden. Somit besteht keine routinemäßige Anwendung dieser in der Parodontitistherapie (Slots und Jorgensen, 2002).

Neben dem potentiellen Nutzen birgt die Antibiose auch Risiken in sich. Ihr übermäßiger Einsatz oder ein unsachgemäßer Gebrauch in der Medizin und Landwirtschaft führt zur Entstehung antibiotikaresistenter Bakterienstämme (Carlet, 2015). Dieser Umstand bedroht die Wirksamkeit des Antibiotikums. Im Falle einer Infektion mit antibiotikaresistenten Bakterien kann diese einen letalen Ausgang nehmen (WHO, 2011).

Es wird vermutet, dass mikrobielle Resistenzen auch zu einem Misserfolg der Therapie in der Mundhöhle führen. Veloo et al. (2012) untersuchten die Empfindsamkeit parodontopathogener Mikroorganismen gegenüber sechs verschiedener Antibiotika, die Einsatz in der Parodontitistherapie finden. Es wurden Resistenzen bakterieller Isolate von *P. intermedia* und *A. actinomycetemcomitans* gegenüber Amoxicillin gefunden. Diese standen nicht in allen Fällen in Zusammenhang mit einer nachgewiesenen β -Lactamase-Aktivität des Isolates.

Eine Studie von Wrigth et al. aus dem Jahr 1997 kam zu dem Ergebnis, dass *P. gingivalis* im Biofilm Resistenzen gegenüber Metronidazol entwickeln kann.

Die Datenlage zur Empfindsamkeit parodontopathogener Bakterien gegenüber Antibiotika ist gering (Roberts, 2012). Verschiedene Autoren schlagen vor, dass die minimale Hemmkonzentration der Bakterien im Biofilm, und nicht im planktonischen Zustand bestimmt werden sollte. Eine standardisierte Methode dafür liegt jedoch nicht vor (Herrera et al., 2008).

Neben der Entstehung von Resistenzen sind Nebenwirkungen als Risiko der Antibiotikatherapie zu nennen. Diese variieren zwischen minderschweren Komplikationen wie Übelkeit, Kopfschmerzen und veränderter Geschmackswahrnehmung bis hin zur Pseudomembranösen Colitis. Darüber hinaus können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder allergische Reaktionen auftreten (van Winkelhoff und Winkel, 2009). Aufgrund dieser Risiken empfiehlt die DGZMK in ihrer aktuellen Stellungnahme (Beikler et al., 2003) den Einsatz von Antibiotika in der Parodontitisbehandlung auf bestimmte, oben genannte Indikationen zu beschränken. Diese Empfehlung liegt der vorliegenden Untersuchung zugrunde.

Die wissenschaftlichen Berichte in der Literatur sind sehr heterogen in Bezug auf das verwendete Antibiotikum mit Dosierung und Einnahmedauer, den Zeitpunkt der Kontrollintervalle und die ausgewählten Erfolgsparameter (Haffajee et al., 2003).

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurden die Patientendaten in Abhängigkeit verschiedener Therapiemodalitäten ausgewertet. Dabei wurden die Ergebnisse bei Patienten mit und ohne Antibiotikatherapie untersucht. Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich der Resultate des Antibiotikaregimes nach Van Winkelhoff et al. aus dem Jahr 1989 (Amoxicillin/ Metronidazol bzw. Ciprofloxacin/ Metronidazol) mit einer Patientengruppe, die andere Antibiotika erhielt. Die Patienten wurden außerdem hinsichtlich ihres Rauchverhaltens untersucht. Als klinische Erfolgsparameter wurden die Sondierungstiefe (ST) und das Bluten bei Sondierung (BOP), als mikrobiologische Parameter die Prävalenz der detektierten parodontopathogenen Mikroorganismen verwendet.

Die klinische Befunderhebung erfolgte durch unterschiedliche Untersucher. Im Rahmen der initialen Parodontitistherapie waren die Sondierungstiefen und der BOP durch eine DH oder eine Zahnmedizinische Fachangestellte erhoben worden. Eine potentielle Fehlerquelle sind hier intra- und interindividuelle Messfehler, da Sondierungsdruck und

Eindringtiefe Schwankungen unterliegen können (Hassell et al., 1973; Van der Velden und De Vries, 1980).

Die parodontalchirurgischen Eingriffe und die zahnärztliche Betreuung waren ebenfalls von zwei unterschiedlichen Behandlern durchgeführt worden, die beide Fachzahnärzte für Parodontologie sind. Auch diese Tatsache ist als potentielle Ursache für abweichende Therapieergebnisse zu nennen. Es kann aber angenommen werden, dass Fachzahnärzte aufgrund ihrer eingehenden Weiterbildung sehr ähnliche Behandlungsergebnisse erzielen (Badersten et al., 1985).

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Datenanalyse. Dadurch ist eine randomisierte Zuordnung der Patienten in den Gruppen nicht gegeben. Zudem ergeben sich Limitationen im Hinblick auf die Homogenität der Patientendaten. Versäumte Termine seitens einzelner Patienten führten zu einer Streuung der zeitlichen Abstände der Kontrollintervalle.

Eine Kontrollgruppe von Patienten liegt vor, die keine Antibiotikatherapie erhielt, die Gruppengröße ist jedoch deutlich kleiner als die der Testgruppe (n=14 vs. n=56). Die Ausgangssituation im Hinblick auf die klinischen Werte ist nicht identisch mit der der Testgruppe. Die prozentualen Anteile von ST \geq 4mm respektive \geq 5 mm im Ausgangsbefund (baseline, bl) sind geringer (38,9 % bzw. 15,4 %) als bei den Patienten mit adjuvanter Antibiose (45,5 % bzw. 24,0 %). Der BOP ist zum gleichen Zeitpunkt höher (67,2 % vs. 60,5 %). Die Prävalenz der meisten Mikroorganismen ist geringfügig höher, als in der Testgruppe. *A. actinomycetemcomitans* wurde im Ausgangsbefund jedoch seltener nachgewiesen (26,8 % vs. 7,1 %). Neben patientenbezogenen Faktoren ist hier die niedrigere Prävalenz dieses Bakteriums als eine Ursache für den Verzicht auf eine adjuvante Antibiotikatherapie zu nennen.

Anders als in prospektiven, randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien erfolgte die Therapieentscheidung hier nicht blind nach dem Zufallsprinzip, sondern basiert auf dem klinischen und mikrobiologischen Befund des Individuums. Dieser Umstand schränkt aus wissenschaftlicher Sicht die Qualität der Ergebnisse zwar ein, in ihm liegt aber auch der Wert einer solchen retrospektiven Analyse. Da die Patientenselektion anders als in randomisierten, klinischen Studien (RCT's) hier nicht im Vorfeld erfolgte, werden Resultate wie sie im Praxisalltag erzielt werden wiedergespiegelt.

Dennoch ist anzumerken, dass das untersuchte Kollektiv aus einer parodontologischen Fachpraxis mit hochmotivierten Patienten rekrutiert wurde, wodurch eine Präselektion

entstand. Es lagen kaum Patienten mit einer schlechten Compliance vor. Dieser als Selektionsbias bezeichnete systematische Fehler beeinflusst das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung. Diese Verzerrung der Daten kann in randomisierten klinischen Studien vermieden werden. Zu diesem Zweck werden Patienten mit einer Störgröße wie beispielsweise schlechter Compliance in gleicher Anzahl auf die zu vergleichenden Gruppen aufgeteilt (Hammer et al., 2009).

Ein weit verbreiteter klinischer Erfolgsparameter in wissenschaftlichen Studien sind die Attachmentveränderungen. Die ST ist oftmals ein sekundärer Parameter (Haffajee et al., 2003). In der vorliegenden Studie wurde die ST bestimmt. Im Hinblick auf die Beurteilung eines Therapieergebnisses in der zahnärztlichen Praxis ist die Messung dieses Parameters hilfreich, da die ST ein wichtiges Kriterium für die Notwendigkeit weiterer Therapiemaßnahmen ist (Matuliene et al., 2008).

Um eine gute Vergleichbarkeit der Patientengruppen untereinander zu schaffen, wurden prozentuale Anteile tiefer Zahnfleischtaschen berechnet. Eine ähnliche Vorgehensweise liegt in einer Studie von Wennström et al. (2005) vor. Hier wurde als primäre Variable der prozentuale Anteil von $ST \leq 4$ mm berechnet.

In der vorliegenden Studie ist im gesamten Patientenkollektiv eine signifikante Besserung der klinischen ($p=0,000$) und mikrobiologischen ($p=0,001$) Parameter nach der Therapie festzustellen.

Bei schlechteren Ausgangswerten in der Testgruppe (Gruppe A) lagen postoperativ ähnliche Werte bei Patienten mit Antibiotikatherapie (Gruppe A) vor, wie bei Patienten ohne Antibiotikatherapie (Gruppe B). In beiden Gruppen lag der Anteil von $ST \geq 4$ mm postoperativ bei 7,9 % (relative Reduktion Gruppe A: 82,6 %, Gruppe B: 79,7 %). Der Wert für $ST \geq 5$ % war in der Testgruppe mit 2,8 % niedriger als in der Kontrollgruppe (3,3 %). Durch die höheren ST im Ausgangsbefund war die Reduktion in Gruppe A höher (relative Reduktion von 84,2 % vs. 78,6 %). Auch der BOP wurde etwas stärker reduziert (Gr. A relative Reduktion von 94,5 %, Gr. B relative Reduktion von 90,0 %). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant.

Die Reduktion der Bakterienzahl war in Gruppe A für alle Mikroorganismen größer als in Gruppe B. Der p-Wert liegt für *A. actinomycetemcomitans* ($p=0,065$) und *P. gingivalis* ($p=0,053$) im Grenzbereich und ist für alle anderen Mikroorganismen nicht signifikant.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung beschreiben tendenziell einen möglichen Nutzen der adjuvanten Antibiotikatherapie in der chirurgischen Parodontitisbehandlung. Die Resultate des Reviews von Haffajee et al. (2003) deuten in die gleiche Richtung. Die Autoren werteten 29 Studien aus, welche den Erfolg eines SRP bzw. einer chirurgischen Parodontitisbehandlung mit und ohne Antibiose verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine stärkere Gewinnung klinischen Attachments bei Patienten erzielt werden konnte, die eine Antibiotikatherapie erhielten.

Der Nutzen einer adjuvanten Antibiotikagabe in der chirurgischen Parodontitisbehandlung wird insgesamt jedoch kontrovers diskutiert. Die Studie von Kunihiro et al. aus dem Jahr 1985 untersucht den Einfluss adjuvanter Antibiotika bei Patienten mit lokalisiert aggressiver Parodontitis. An den betroffenen Stellen erfolgte ein SRP mit anschließender Lappenoperation entweder mit oder ohne die Einnahme von Penicillin. Zwischen den Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Untersuchungsparameter festgestellt. Eine Studie von Palmer und Koautoren (1996) kam bei gleicher Fragestellung zu einem anderen Ergebnis. Als adjuvantes Antibiotikum wurde Tetrazyklin eingesetzt. Hier waren die Werte der Testgruppe für ST, Attachmentloss und BOP signifikant besser als die der Kontrollgruppe.

Haffajee et al. verglichen in ihrer Studie aus dem Jahr 1995 die Ergebnisse adjuvanter Einnahme von Tetrazyklin und Augmentan in der chirurgischen Parodontitistherapie mit denen eines Placebos. Sie stellten fest, dass die Patienten mit Antibiotikatherapie einen signifikant stärkeren Gewinn an klinischem Attachment und eine größere Reduktion der detektierten parodontopathogenen Mikroorganismen aufwiesen als die Patienten, die ein Placebo einnahmen. Zwischen den beiden Antibiotikaregimen wurde kein Unterschied festgestellt. Kleinfelder et al. (2000) untersuchten Patienten, die positiv auf *A. actinomycetemcomitans* getestet wurden und mittels Lappenoperation und adjuvanter Einnahme von Ofloxacin therapiert wurden. Es konnte ein signifikant höherer Attachmentgewinn in der Testgruppe festgestellt werden. Auch die Konzentration von *A. actinomycetemcomitans* lag nach der Therapie bei allen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze.

Studien, die einen Einfluss adjuvanter Antibiotikatherapie in der regenerativen Parodontitischirurgie untersuchen, beziehen sich vielfach auf die gesteuerte Gewebsregeneration (GTR) mittels Membranen und haben kontroverse Resultate. In der vorliegenden Studie, erfolgte ein chirurgischer Eingriff unter der Verwendung von Schmelz-

Matrix-Proteinen (EMD) bzw. einem bovinem Knochenersatzmaterial (Bio-oss®) alleine oder in Kombination.

Eine Studie von Röllke et al. (2012) untersuchte den Einfluss der adjuvanten Einnahme von Doxycyclin in der regenerativen Parodontitischirurgie mittels EMD. Sie konnten keinen Nutzen im Hinblick auf die klinischen Erfolgsparameter feststellen.

Sculean und Koautoren (2001) verglichen in ihrer Studie die klinischen Ergebnisse der Behandlung von Knochendefekten mittels EMD mit und ohne den Einsatz adjuvanter Antibiotika. Dabei kamen unterschiedliche Antibiotikaregime zum Einsatz. Einen Vorteil der adjuvanten Antibiotikatherapie konnte nicht festgestellt werden.

Eine direkte Vergleichbarkeit zwischen den genannten Studien untereinander und diesen Studien mit der vorliegenden ist nur eingeschränkt möglich. Bezüglich der Therapie-modalitäten, des Antibiotikums mit Dosierung und Einnahmedauer, den gemessenen Erfolgsparametern und auch der Diagnose vor Therapiebeginn unterscheiden sich die Untersuchungen voneinander.

Es lässt sich jedoch schlussfolgern, dass Studien, die den Einfluss der Antibiotikatherapie auf die chirurgische Parodontitisbehandlung untersuchen, zu einem großen Teil einen möglichen Nutzen feststellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten in die gleiche Richtung.

Die beiden Studien zur regenerativen Therapie mittels EMD kommen zu dem gegenteiligen Ergebnis. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um eine fundierte Therapieempfehlung liefern zu können.

In der vorliegenden Analyse erfolgte eine weitere Unterteilung der Patientengruppe, die eine Antibiotikatherapie erhielt. Es wurde verglichen, ob sich die Ergebnisse der Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Amoxicillin und Metronidazol bzw. Ciprofloxacin und Metronidazol (Antibiose nach van Winkelhoff, Gr. A.1; (van Winkelhoff et al., 1989)) unterscheiden von denen der Patienten, die andere Antibiotika einnahmen (Gr. A.2). Diese Patienten erhielten verschiedene Wirkstoffe, und stellen eine heterogene Gruppe dar.

Die Patienten der Gruppe A.1 haben vor Therapiebeginn schlechtere Ausgangswerte für ST \geq 4mm (50,4 % vs. 40,9 %). Hier findet eine geringfügig stärkere relative Reduktion statt als in Gruppe A.2 (83,3 % vs. 81,7 %). Diese Differenz ist nicht signifikant (p=0,140).

Die relative Reduktion von $ST \geq 5\text{mm}$ ist in Gruppe A.1 ebenfalls etwas größer als in Gruppe A.2 (89,8 % vs. 86,4 %). Hier ist der Unterschied signifikant ($p=0,006$). Auch beim BOP findet in der Gruppe A.1 eine signifikant stärkere Reduktion statt von 71,5 % auf 2,2 % ($p=0,009$). Im Vergleich hierzu lag der Wert bei der anderen Gruppe im Ausgangsbefund bei 50,2 % und postoperativ bei 4,3 % (relative Reduktion in Gruppe A.1 von 96,9 % vs. 91,4 % in Gruppe A.2).

Die mikrobiologischen Ergebnisse sind in Gruppe A.1 für alle Bakterien ebenfalls tendenziell besser als in Gruppe A.2. Hierbei liegt jedoch kein signifikanter Unterschied vor.

Obwohl die aktuelle Literatur den vorliegenden Daten kein zu empfehlendes Protokoll entnehmen kann ist bekannt, dass nicht alle antibiotischen Regime einen Vorteil in Bezug auf klinische und mikrobiologische Ergebnisse bieten.

In einer Studie von Winkel et al. (1999) brachte die adjuvante Einnahme von Amoxicillin und Clavulansäure in der Initialen Parodontitistherapie keinen Vorteil.

Im subgingivalen Raum kann eine Vielzahl unterschiedlicher, mutmaßlich parodontopathogener Mikroorganismen vorliegen, die nicht alle gleichermaßen empfindlich auf Antibiotika reagieren (Winkel et al., 2001). Dieser Umstand führte dazu, dass eine Kombination verschiedener Wirkstoffe verwendet wurde. Vielfach eingesetzt wird die Kombination aus Amoxicillin und Metronidazol bzw. Ciprofloxacin und Metronidazol. Diese Kombinationstherapie zeigte in einigen Studien eine bessere Wirkung als die Monotherapie mit einem Antibiotikum (van Winkelhoff et al., 1996), besonders bei Patienten, bei denen *A. actinomycetemcomitans* nachgewiesen wurde (Berglundh et al., 1998).

Viele Studien konnten nachweisen, dass Rauchen ein signifikanter Risikofaktor für die Entstehung der Parodontitis ist (Kinane und Chestnutt, 2000; Mokeem et al., 2014). Grossi und Koautoren (1994) zeigten, dass das Risiko mit der Anzahl der Zigaretten die täglich geraucht werden steigt. Da Nikotin die Vaskularisation der Gingiva hemmt, sind klinische Entzündungszeichen weniger stark ausgeprägt (Palmer et al., 2005). Daher ist der BOP vor der Therapie im Vergleich zu Nichtrauchern oftmals niedriger (Preber und Bergström, 1985).

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob das Rauchen einen Einfluss auf die subgingivale Mikroflora hat. Kamma et al. (1999) analysierten subgingivale Plaque von

Rauchern und Nichtrauchern mit aggressiver Parodontitis. Parodontopathogene wie *T. forsythia* und *P. gingivalis* wurden bei Rauchern in signifikant höherer Anzahl und Frequenz nachgewiesen. Darby et al. (2000) hingegen konnten keinen Unterschied in der Prävalenz parodontopathogener Mikroorganismen zwischen Rauchern und Nichtrauchern feststellen. Die Studie von Apatzidou und Koautoren (2005) kommt zu dem gleichen Ergebnis.

In der vorliegenden Untersuchung ist die Prävalenz von *P. gingivalis* und *T. forsythia* bei Nichtrauchern vor der Therapie höher als bei Rauchern. Für alle anderen Mikroorganismen ist umgekehrtes der Fall. Die Aussagekraft ist an der Stelle durch die kleine Gruppengröße eingeschränkt.

Ein Großteil der wissenschaftlichen Untersuchungen stellt fest, dass die klinischen Therapieergebnisse bei Rauchern schlechter ausfallen, als bei Nichtrauchern (Apatzidou et al., 2005; Ioannou et al., 2014; Kinane und Radvar, 1997).

Studien, die den Einfluss des Rauchverhaltens auf die Ergebnisse der adjuvanten Antibiotikatherapie untersuchen sind rar. Ein Review von Albandar (2012) bezieht Studien ein, die den Effekt adjuvanter Antibiotikatherapie bei chirurgischen und nicht chirurgischen Parodontitistherapien von Rauchern untersuchen. Es wird geschlussfolgert, dass kein signifikanter Nutzen der Antibiose bei Rauchern festgestellt werden kann.

Eine Pilot-Studie von Daastor et al. (2007) untersucht die Ergebnisse der chirurgischen Parodontitistherapie mit adjuvanter Einnahme von Azithromycin bei Rauchern. Einen Vorteil im Hinblick auf den Attachmentloss konnte nicht festgestellt werden. Jedoch lag in der Testgruppe eine signifikant stärkere Reduktion parodontopathogener Mikroorganismen vor.

Faveri et al. (2014) fanden heraus, dass Raucher mit einer chronischen Parodontitis weniger von einem SRP mit der adjuvanten Einnahme von Amoxicillin und Metronidazol profitieren als Nichtraucher. Zu dem gleichen Ergebnis kommen Söder et al. (1999) in ihrer Studie, die den Langzeiteffekt der nicht-chirurgischen Therapie mit und ohne Metronidazol bei Rauchern und Nichtrauchern untersucht.

Ein Querbezug zu der vorliegenden Untersuchung ist an dieser Stelle leider nicht möglich. Dafür ist die Gruppe der Raucher zu klein (n=9). Eine weitere Unterteilung entsprechend der Antibiotikatherapie ist daher nicht sinnvoll.

Unabhängig von der Therapiemodalität war der BOP bei Rauchern vor der Therapie in dieser Studie etwas höher als bei Nichtrauchern (66,3 % vs. 61,2 %). Er reduzierte sich bei den Nichtrauchern stärker auf einen Wert von 3,6 %. Bei den Rauchern lag postoperativ ein Wert von 3,6 % vor (relative Reduktion von 89,7 % vs. 94,1 % bei den Nichtrauchern). Die relative Reduktion der prozentualen Anteile von ST \geq 4 mm respektive \geq 5 mm war bei den Nichtrauchern geringfügig höher (80,4 % bei den Rauchern vs. 82,5 % bei den Nichtrauchern für ST \geq 4 mm und 85,1 % bei den Rauchern vs. 87,4 % bei den Nichtrauchern für ST \geq 5 mm). Folglich lässt sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied für das klinische Therapieergebnis zwischen beiden Gruppen ableiten.

In dieser Untersuchung ist die Prävalenz der Bakterien bei Rauchern für fast alle nachgewiesenen Mikroorganismen nach der Therapie höher als bei den Nichtrauchern. Lediglich *P. intermedia* konnte bei den Rauchern stärker reduziert werden, als bei den Nichtrauchern (von 77,8 % auf 11,1 % vs. von 57,4 % auf 11,5 %).

Die Unterschiede der mikrobiologischen Therapieergebnisse zwischen Rauchern und Nichtrauchern deuten tendenziell bessere Ergebnisse der Nichtraucher an. Eine statistische Signifikanz lässt sich aber nicht feststellen. Dies ist vermutlich der kleinen Gruppengröße geschuldet.

Im Hinblick auf die mikrobiologischen Ergebnisse dieser Studie muss beachtet werden, dass hier lediglich die Prävalenz der detektierten Mikroorganismen bewertet wird. Der Reduktion der Bakterienzahl oberhalb der Nachweisgrenze kann nicht Rechnung getragen werden, da der verwendete Test keine genaue quantitative Aussage trifft. Der in dieser Studie verwendete Test ist semiquantitativ. Die Auszählung der Bakterienzahl im Labor entspricht nur einer Schätzung, die großen individuellen Schwankungen unterliegt (Shaddox und Walker, 2009). Um diesen potenziellen Fehler zu limitieren erfolgte bei der Auswertung der Testergebnisse eine ja/nein-Entscheidung für die Prävalenz der detektierten Mikroorganismen.

Die vorliegende Studie erhöht die Datenlage aus parodontologischen Fachpraxen. Die Therapieergebnisse deuten tendenziell auf einen möglichen Nutzen adjuvanter Antibiose in der Parodontalchirurgie hin. Allerdings zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung keine deutlichen klinischen Vorteile der Anwendung systemischer adjuvanter Antibiotika in Verbindung mit einem parodontalchirurgischen Eingriff.

Die weltweit diskutierte Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Antibiotika gibt Grund zur Zurückhaltung bei ihrer Anwendung (Carlet, 2015).

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns mit den oben genannten Einschränkungen, lässt sich aus den Ergebnissen dieser Studie somit keine Empfehlung zur adjuvanten Antibiotikatherapie zusammen mit einem parodontalchirurgischen Eingriff ableiten. Folglich ist auch eine Empfehlung eines bestimmten Antibiotikaregimes auf Basis der gewonnenen Daten nicht möglich. Hierfür sind weitere randomisierte klinische Studien erforderlich.

5. Zusammenfassung

Studien, die den Erfolg adjuvanter Antibiotikatherapie begleitend zur chirurgischen Parodontitisbehandlung untersuchen, sind rar und kommen zu kontroversen Ergebnissen. Ziel dieser Studie ist es daher, die klinischen Resultate parodontalchirurgischer Behandlungen mit und ohne adjuvante Antibiotikatherapie aus einer parodontologischen Fachpraxis retrospektiv auszuwerten. Zudem erfolgt ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der Kombinationstherapie aus Amoxicillin und Metronidazol bzw. Ciprofloxacin und Metronidazol mit denen anderer Antibiotika.

Es wurden klinische und mikrobiologische Daten von 70 Patienten (Alter zum Zeitpunkt der OP: 50,6 Jahre, SD 9,6 Jahre) vor und nach der Therapie ausgewertet, bei denen eine chirurgische Parodontitisbehandlung durchgeführt wurde. Davon erhielten 56 eine adjuvante Antibiotikatherapie. Als klinische Erfolgsparameter wurden die prozentualen Anteile der Sondierungstiefen (ST) ≥ 4 mm bzw. ≥ 5 mm und das Bluten bei Sondierung (BOP, %) berechnet. Mikrobiologischer Parameter war die Prävalenz der detektierten Mikroorganismen *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia* und *T. denticola*.

Bei der Patientengruppe mit adjuvanter Antibiotikatherapie war die Reduktion der Sondierungstiefen geringfügig besser als bei Patienten, die kein Antibiotikum einnahmen (rel. Reduktion der ST ≥ 4 mm von 82,6 % vs. 79,7 % bzw. der ST ≥ 5 mm von 84,2 % vs. 78,6 %). Die relative Reduktion des BOP war ebenfalls etwas besser (94,5 % vs. 90,0 %). Die Patienten ohne adjuvante Antibiotikatherapie wiesen postoperativ eine höhere Prävalenz der Mikroorganismen auf, mit Ausnahme von *A. actinomycetemcomitans*. Die klinischen Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Bei der Differenzierung bezüglich der Art der Antibiotikatherapie ließ sich feststellen, dass die klinischen Ergebnisse für Amoxicillin und Metronidazol bzw. Ciprofloxacin und Metronidazol für ST ≥ 5 mm und den BOP signifikant besser waren, als bei der Einnahme anderer Antibiotika.

Aus den klinischen Daten der vorliegenden Untersuchung lassen sich keine Vorteile einer adjuvanten Antibiotikatherapie ableiten, die zu einer Empfehlung der adjuvanten Antibiotikatherapie zusammen mit einem parodontalchirurgischen Eingriff führen. Die Daten lassen folglich auch keine Empfehlung eines Antibiotikaregimes zu. Dafür bedarf es weiterer randomisierter klinischer Studien.

6. Literaturverzeichnis

- Albandar JM. Adjunctive antibiotics with nonsurgical periodontal therapy improve the clinical outcome of chronic periodontitis in current smokers. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12: 63-66
- Amano A, Kuboniwa M, Kataoka K, Tazaki K, Inoshita E, Nagata H, Tamagawa H, Shizukuishi S. Binding of hemoglobin by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 134: 63-67
- Amano A. Molecular interaction of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implication for the microbial pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 2003; 74: 90-96
- Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 973-983
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent* 2000; 79: 31-35
- Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of non-surgical periodontal therapy (IV). Operator variability. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 190-200
- Beikler T, Karch H, Flemming TF, 2003: Adjuvante Antibiotika in der Parodontitistherapie. <http://www.dgzmk.de/zahnaerzte/wissenschaft-forschung/stellungnahmen/archiv/details/document/adjuvante-antibiotika-in-der-parodontitistherapie.html> (Zugriffsdatum: 03.02.2015)
- Berglundh T, Krok L, Liljenberg B, Westfelt E, Serino G, Lindhe J. The use of metronidazole and amoxicillin in the treatment of advanced periodontal disease. A prospective, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 354-362

Buddecke E. Molekulare Medizin: eine systematische Einführung. Landsberg/Lech: ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co KG, 2002

Byrne SJ, Dashper SG, Darby IB, Adams GG, Hoffmann B, Reynolds EC. Progression of chronic periodontitis can be predicted by the levels of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24: 469-477

Carlet J. World alliance against antibiotic resistance: The WAAAR declaration against antibiotic resistance. *Med Intensiva* 2015; 39: 34-39

Chaves ES, Jeffcoat MK, Ryerson CC, Snyder B. Persistent bacterial colonization of *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in periodontitis and its association with alveolar bone loss after 6 months of therapy. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 897–903

Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures. *J Periodontol* 1995; 66: 261–266

Cortelli SC, Costa FO, Kawai T, Aquino DR, Franco GC, Ohara K, Roman-Torres CV, Cortelli JR. Diminished treatment response of periodontally diseased patients infected with the JP2 clone of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2018-2025

Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *New Series* 1999; 284: 1318-1322

Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Microbial comparison of smoker and non-smoker adult and early-onset periodontitis patients by polymerase chain reaction. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 417-424

Dastoor SF, Travan S, Neiva RF, Rayburn LA, Giannobile WV and Wang H-L. Effect of Adjunctive Systemic Azithromycin With Periodontal Surgery in the Treatment of Chronic Periodontitis in Smokers: A Pilot Study. *J Periodontol* 2007; 78: 1887-1896

Davey ME, Costerton JW. Molecular genetics analyses of biofilm formation in oral isolates. *Periodontol* 2000 2006; 42: 13-26

Eick S, Pfister W. Comparison of microbial cultivation and a commercial PCR based method for detection of periodontopathogenic species in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 638–644

Eick S, Seltmann T, Pfister W. Efficacy of antibiotics to strains of periodontopathogenic bacteria within a single species biofilm - an in vitro study. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 376-383

Eick S, Straube A, Guentsch A, Pfister W, Jentsch H. Comparison of real-time polymerase chain reaction and DNA-strip technology in microbiological evaluation of periodontitis treatment. Elsevier. Science direct. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2011; 69: 12-20

Eickholz P, Dannwitz B, Kim T-S. Antibiotics in Periodontal Therapy. *Quintessenz Journals. Perio* 2005; 4: 235-251

Eickholz P, Baron F, Dannewitz B. Parodontologische Diagnostik Teil 3: Mikrobiologie. Quintessenz Publishing. *Parodontologie* 2008; 19: 165-174

Ezzo PJ, Cutler CW. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2003; 32: 24-35

Faveri M, Rebello A, de Oliveira Dias R, Borges-Junior I, Duarte PM, Figueiredo LC, Feres M. Clinical and microbiologic effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized chronic periodontitis: smokers versus non-smokers. *J Periodontol* 2014; 85: 581-591

Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 724-735

Flemming TF, Millan E, Kopp C, Karch H, Klaiber B. Differential effects of systemic metronidazole and amoxicillin on *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in intraoral habitats. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 1–10

Flores-de-Jacoby L, Tsalikis L, Voganatsi A. *Atlas der parodontalen Mikrobiologie*. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, 1996

Fournier PE, Dubourg G, Raoult D. Clinical detection and characterization of bacterial pathogens in the genomics era. *Genome Med* 2014; 6: 114

Gmür R, Strub JR, Guggenheim B. Prevalence of *Bacteroides forsythus* and *Bacteroides gingivalis* in subgingival plaque of prosthodontically treated patients on short recall. *J Periodontol Res* 1989; 24: 113-120

Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65: 260-267

Guerrero A, Griffiths GS, Nibali L. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1096-1107

Guerrero A, Nibali L, Lambertenghi R, Ready D, Suvan J, Griffiths GS, Wilson M, Tonetti MS. Impact of baseline microbiological status on clinical outcomes in generalized aggressive periodontitis patients treated with or without adjunctive amoxicillin and metronidazole: an exploratory analysis from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41:1080-1089

Haffajee AD, Dibart S, Kent RL Jr, Socransky SS. Clinical and microbiological changes associated with the use of 4 adjunctive systemically administered agents in the treatment of periodontal infections. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 618-627

Haffajee AD, Cugini MA, Tanner A, Pollack RP, Smith C, Kent RL Jr, Socransky SS. Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 346-353

Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 115-181

Haffajee A, Socransky SS. Microbiology of periodontal diseases: introduction. *Periodontol* 2000 2005, 38: 9-12

Hammer GP, Prel du JB, Blettner M. Avoiding Bias in Observational Studies-Part 8 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Ärztebl Int* 2009; 106: 664-668

Hassell TM, Germann MA, Saxer VP. Periodontal probing: interinvestigator discrepancies and correlation between probing force and recording depth. *Helv Odontol* 1973; 17: 38-43

Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 92–102

Heitz-Mayfield LJA. Systemic antibiotics in periodontal therapy. *Australian Dental Journal* 2009; 54: 96–101

Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldán S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 136-159

Herrera D, Alonso B, León R, Roldán S, Sanz M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 45–66

Herrera D, Matesanz P, Bascones-Martínez A, Sanz M. Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12: 50-60

Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, Appleberry EA, Caffessee RG, Kerry GJ, Nissle RR. Four types of periodontal treatment compared over 2 years. *J Clin Periodontol* 1981; 52: 655-662

Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000 1999; 20: 168-238

Holt SC and Ebersole JL. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the „red complex“, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol* 2000 2005; 38: 72-122

Ioannou AL, Kotsakis GA, Hinrichs JE. Prognostic factors in periodontal therapy and their association with treatment outcomes. *World J Clin Cases* 2014; 2: 822-827

Jervøe-Strom P-M, Koltzsch M, Falk W, Dörfler A, Jepsen S. Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 778–783

Jepsen S, Deschner J, Braun A, Schwarz F, Eberhard J. Calculus removal and the prevention of its formation. *Periodontol* 2000 2011, 55: 167-188

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD. A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J Periodontol* 1993; 64: 243-253

Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Dyer JK, Bates RE. Evaluation of four modalities of periodontal therapy. Mean probing depth, probing attachment level and recession changes. *J Periodontol* 1996; 59: 93-102

Kamma JJ, Nakou M, Baehni PC. Clinical and microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. *J Periodontal Res* 1999; 34: 25-33

Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93: 1045-1053

Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res* 2014; Epub ahead of print

Kinane DF, Radvar M. The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol* 1997; 68: 467-472

Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biol and Med* 2000; 11: 356-365

Kleinfelder JW, Mueller RF, Lange DE. Fluoroquinolones in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 202-208

Kontani M, Ono H, Shibata H, Okamura Y, Tanaka T, Fujiwara T, Kimura S, Hamada S. Cysteine protease of *Porphyromonas gingivalis* 381 enhances binding of fimbriae to cultured human fibroblasts and matrix proteins. *Infect Immun* 1996; 64: 756-762

Kunihira DM, Caine FH, Palcanis KG, Best AM, Ranney RR. A clinical trial of phenoxymethyl penicillin for adjunctive treatment of juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1985; 56: 352-358

Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 714-721

Lange DE. Classification of gingivitis and periodontitis. *ZWR* 1975; 84: 364-365

Lépine G, Caudry S, DiRienzo JM, Ellen RP. Epithelial cell invasion by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* strains from restriction fragment-length polymorphism groups associated with juvenile periodontitis or carrier status. *Oral Microbiol Immunol* 1998; 13: 341-347

López NJ, Socransky S, Da Silva I, Raplit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiological and clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 648–660

Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol* 2001; 9: 34-39

Marquez-San Miguel S, Rupf S, Frenzel J, Eschrich K. The effects of extracts from periodontopathic bacteria on human periodontal fibroblasts stimulated with mineralization supplements. *J Oral Sci* 2003; 45: 127-137

Marsh P, Martin MV. *Orale Mikrobiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003

Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, Lang NP. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 685-695

Mdala I, Haffajee AD, Socransky SS, de Blasio BF, Thoresen M, Olsen I, Goodson JM. Multilevel analysis of clinical parameters in chronic periodontitis after root planing/scaling, surgery, and systemic and local antibiotics: 2-year results. *J Oral Microbiol* 2012; 4. Epub

Micheelis W, Schiffner U. Vierte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Neue Ergebnisse zu oralen Krankheitsprävalenzen, Risikogruppen und zum zahnärztlichen Versorgungsgrad in Deutschland 2005. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006

Mokeem SA, Vellappally S, Preethanath RS, Hashem MI, Al-Kheraif AA, Anil S. Influence of smoking on clinical parameters and gingival crevicular fluid volume in patients with chronic periodontitis. Oral Health Dent Manag 2014; 13: 469-473

Mombelli A, Cionca N, Almaghlouth A. Does adjunctive antimicrobial therapy reduce the perceived need for periodontal surgery? Periodontol 2000 2011; 55: 205-216

Moore WE, Moore LV. The bacteria of periodontal diseases. Periodontol 2000 1994; 5: 66-77

Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2006. 149-150
Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000 1997; 14: 9-11

Palmer RM, Watts TL, Wilson RF. A double-blind trial of tetracycline in the management of early onset periodontitis. J Clin Periodontol 1996; 23: 670-674

Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors--tobacco smoking. J Clin Periodontol 2005; 32: 180-195

Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. Periodontol 2000 2006; 42: 80-87

Petersilka GJ, Ehmke B, Flemming TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. Periodontol 2000 2002; 28: 56–71

Preber H, Bergström J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. Acta Odontol Scand 1985; 43: 315-320

Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA, Nissle RR, Stults DL. 4 modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 445-452

Roberts MC. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *J Periodontal Res* 1997; 32: 473-477

Röllke L, Schacher B, Wohlfeil M, Kim TS, Kaltschmitt J, Krieger J, Krüger DM, Reitmeier P, Eickholz P. Regenerative therapy of intrabony defects with or without systemic doxycycline. A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Periodontol* 2012; 39: 448-456

Rolle M, Mayr A. Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Stuttgart: Enke Verlag, 2006

Rooney J, Wade WG, Sprague SV, Newcombe RG, Addy M. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 342–350

Rudney JD, Chen R, Sedgewick GJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Tannerella forsythensis* are components of a polymicrobial intracellular flora within human buccal cells. *J Dent Res* 2005; 84: 59-63

Saunders NA, Lee MA. Real-Time PCR: Advanced Technologies and Applications. Norfolk: Caister Academic Press, 2013

Sculean A, Blaes A, Arweiler N, Reich E, Donos N, Brex M. The effect of postsurgical antibiotics on the healing of intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins. *J Periodontol* 2001; 72: 190-195

Seymour RA, Hogg SD. Antibiotics and chemoprophylaxis. *Periodontol* 2000 2008; 46: 80-108

Shaddox LM, Walker C. Microbial testing in periodontics: value, limitations and future directions. *Periodontol* 2000 2009; 50: 25-38

Shenker BJ, Vitale LA, Keiba I, Harrison G, Berthold P, Golub E, Lally ET. Flow cytometric analysis of the cytotoxic effects of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin on human natural killer cells. *J Leukoc Biol*. 1994; 55: 153-160

Simonson LG, McMahon KT, Childers DW, Morton HE. Bacterial synergy of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in a multinational population. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 111-112

Slots J, Jorgensen MG. Efficient antimicrobial treatment in periodontal maintenance care. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 1293-1304

Slots J, Jorgensen MG. Effective, safe, practical and affordable periodontal antimicrobial therapy: where are we going, and are we there yet? *Periodontol* 2000 2002; 28: 298-312

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-144

Socransky S, Haffajee A. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000 2002; 28: 12-55

Socransky S, Haffajee A. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 2005; 38: 135-187

Söder B, Nedlich U, Jin LJ. Longitudinal effect of non-surgical treatment and systemic metronidazole for 1 week in smokers and non-smokers with refractory periodontitis: a 5-year study. *J Periodontol* 1999; 70: 761-771

Stelzel M. Mikrobiologische Nachweisverfahren in der Parodontologie. *ZWR* 2003; 112: 400-407

Suda R, Kobayashi M, Nanba R, Iwamaru M, Hayashi Y, Lai CH, Hasegawa K. Possible periodontal pathogens associated with clinical symptoms of periodontal disease in Japanese high school students. *J Periodontol* 2004; 75: 1084-1089

Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz T. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2012; 65-66

Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 1999; 70: 574-580

Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, Bouchard P, Deinzer R, Dietrich T, Hughes F, Kocher T, Lang NP, Lopez R, Needleman I, Newton T, Nibali L, Pretzl B, Ramseier C, Sanz-Sanchez I, Schlagenhauf U, Suvan JE, Fabrikant E, Fundak A. Principles in Prevention of Periodontal Diseases. *J Clin Periodontol* 2015 29: Epub ahead of print

Tunkel J, Heinecke A, Flemming TF. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 72-81

Van Der Velden U, De Vries JH. The influence of probing force on the reproducibility of pocket depth measurements. *J Clin Periodontol*. 1980; 7: 414-420

Veloo AC, Seme K, Raangs E, Rurenga P, Singadji Z, Wekema-Mulder G, van Winkelhoff AJ. Antibiotic susceptibility profiles of oral pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 450-454

Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annual Review of Cell and Develop Biol* 2005; 21: 319-346

Wennström JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 851-859

Weltgesundheitsorganisation(WHO) Regionalkomitee für Europa, 2011: Strategischer Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen. <http://www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/sixty-first-session/documentation/working-documents/wd14-european-strategic-action-plan-on-antibiotic-resistance> (Zugriffsdatum: 25.05.2015)

Winkel EG, van Winkelhoff AJ, Barendregt DS, van der Weijden GA, Timmerman MF, van der Velden U. Clinical and microbiological effects of initial periodontal therapy in conjunction with amoxicillin and clavulanic acid in patients with adult periodontitis. A randomised double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 461-468

Winkel EG, Van Winkelhoff AJ, Timmerman MF, Van der Velden U, Van der Weijden GA. Amoxicillin plus metronidazole in the treatment of adult periodontitis patients. A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 296-305

Van Winkelhoff AJ, Rodenburg JP, Goené RJ, Abbas F, Winkel EG, de Graaff J. Metronidazole plus amoxycillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 128-131

Van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000 1996; 10: 45-78

Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Microbiological diagnostics in periodontics: biological significance and clinical validity. *Periodontol* 2000 2005; 39: 40-52

Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Antibiotics in Periodontics: Right or Wrong? *J Periodontol* 2009; 80: 1555-1558

Wright TL, Ellen RP, Lacroix JM, Sinnadurai S, Mittelman MW. Effects of metronidazole on *Porphyromonas gingivalis* biofilms. *J Periodontal Res* 1997; 32: 473-477

Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 648-657

Zambon JJ. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 1-20

7. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank für die außerordentlich engagierte wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit gilt Frau Priv.-Doz. Dr. Storm, Oberärztin der Poliklinik für Parodontologie, Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde. Ihre Begeisterung für das wissenschaftliche Arbeiten und auch Ihre persönliche, moralische Begleitung waren für mich ein besonderer Ansporn für das Vorrnbringen dieser Arbeit. Für Ihre Unterstützung bin ich Ihnen sehr dankbar.

Grundlage dieser Arbeit bilden die Daten aus der Praxis von Dr. Frank Bröseler und Dr. Christina Tietmann. Ich danke Euch sehr, dass Ihr diese Arbeit ermöglicht habt.

Ganz besonders danke ich Dr. Frank Bröseler für die fachliche und motivierende Begleitung in den letzten Jahren auf dem Weg bis zur Fertigstellung.

Sehr dankbar bin ich meinem Verlobten Nii Lante. Deine Gelassenheit und Geduld waren mir eine große Hilfe in den letzten Jahren.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern danken. Euer Zuspruch war ausgesprochen wichtig für mich. Ich weiss immer, dass ich mich auf Eure Unterstützung verlassen kann. Dafür bin ich Euch sehr dankbar.